Université Mohammed V-Agdal
Faculté des Sciences
Filière SVI – Semestre 4

Module **M 16: Biologie Humaine**
Élément : Immunologie – Hématologie

Cours d'Immunologie Fonctionnelle

Pr. Saaïd AMZAZI

I- Le complément: voie classique

II- L'allergie

III- Les Techniques Immunologiques

IV- L'immunité anti-infectieuse

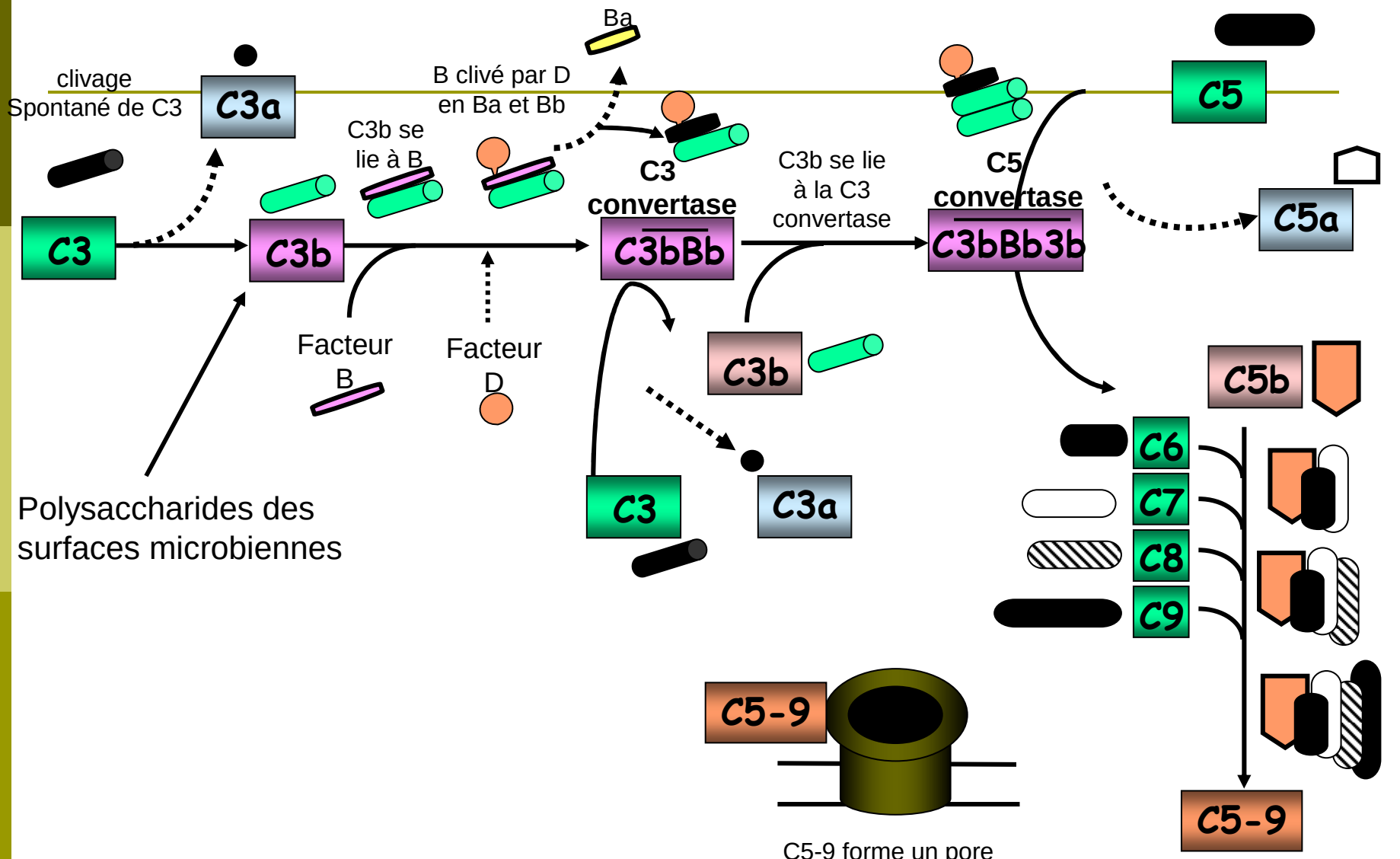
Année Universitaire : 2006-2007

1ère séance

Le Complément

Voie classique

VOIE ALTERNE DU COMPLEMENT (Rappel)



C5-9 forme un pore
au niveau de la membrane

Complexe d'attaque membranaire

Rappel

(1) Certaines protéines se lient de façon covalente au pathogène permettant ainsi son opsonisation par les phagocytes possédant des récepteurs au complément.

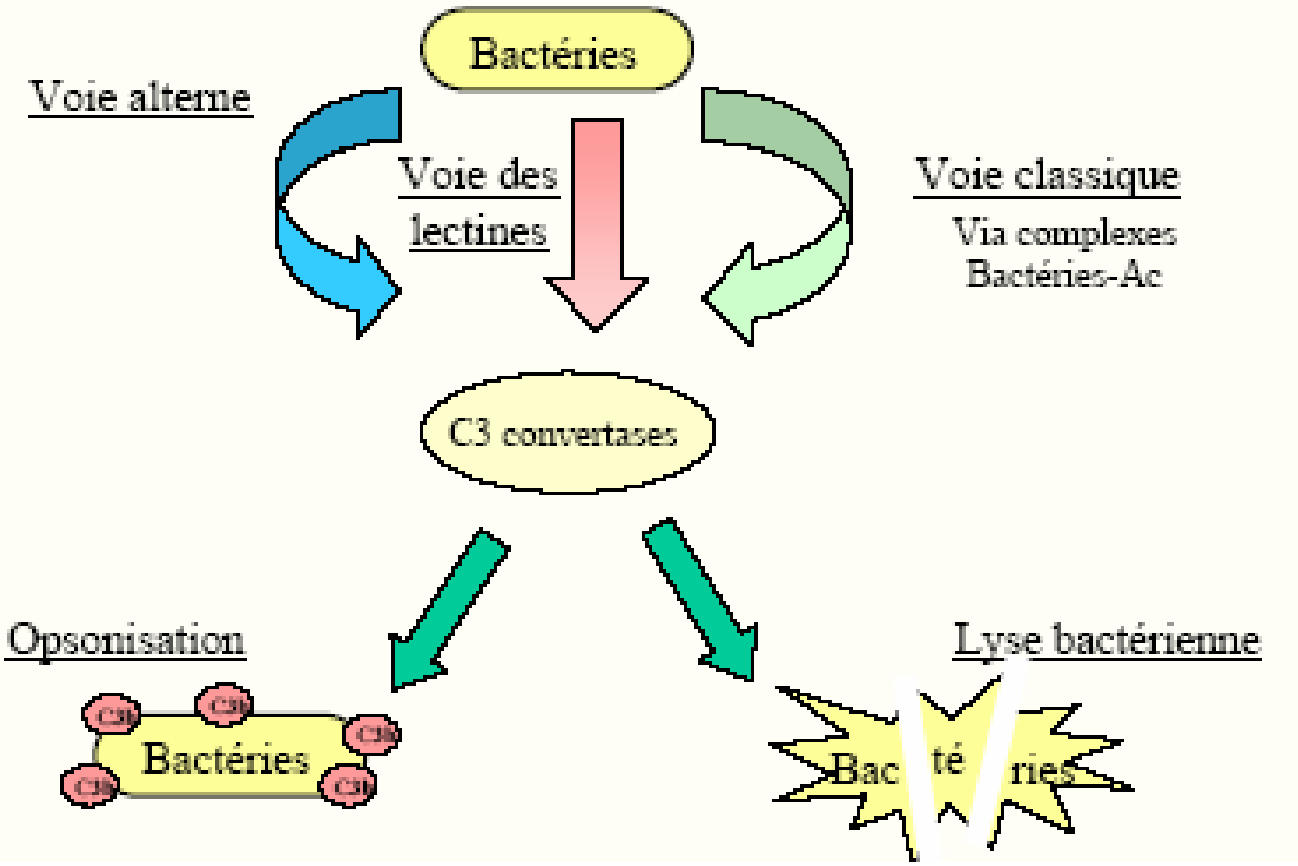
(2) De petits fragments de protéines agissent comme des chemoattractants pour recruter et activer un nombre croissant de phagocytes au site d'infection.

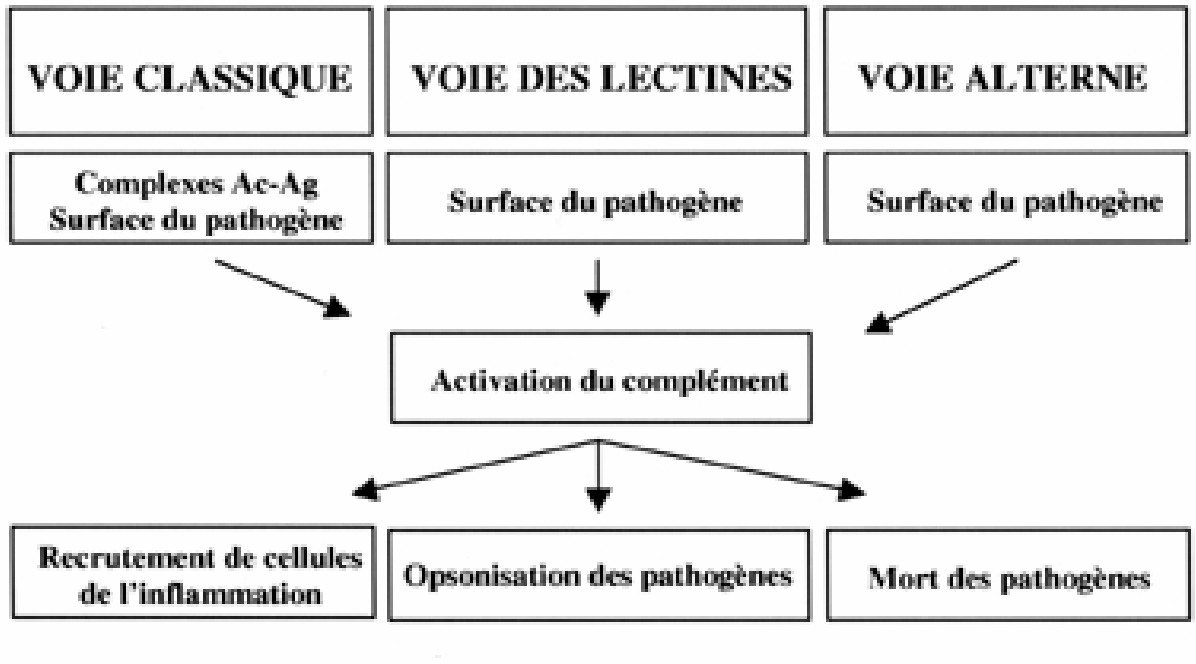
(3) Des composés terminaux s'organisent en un complexe protéique capable de créer des pores dans les membranes bactériennes.

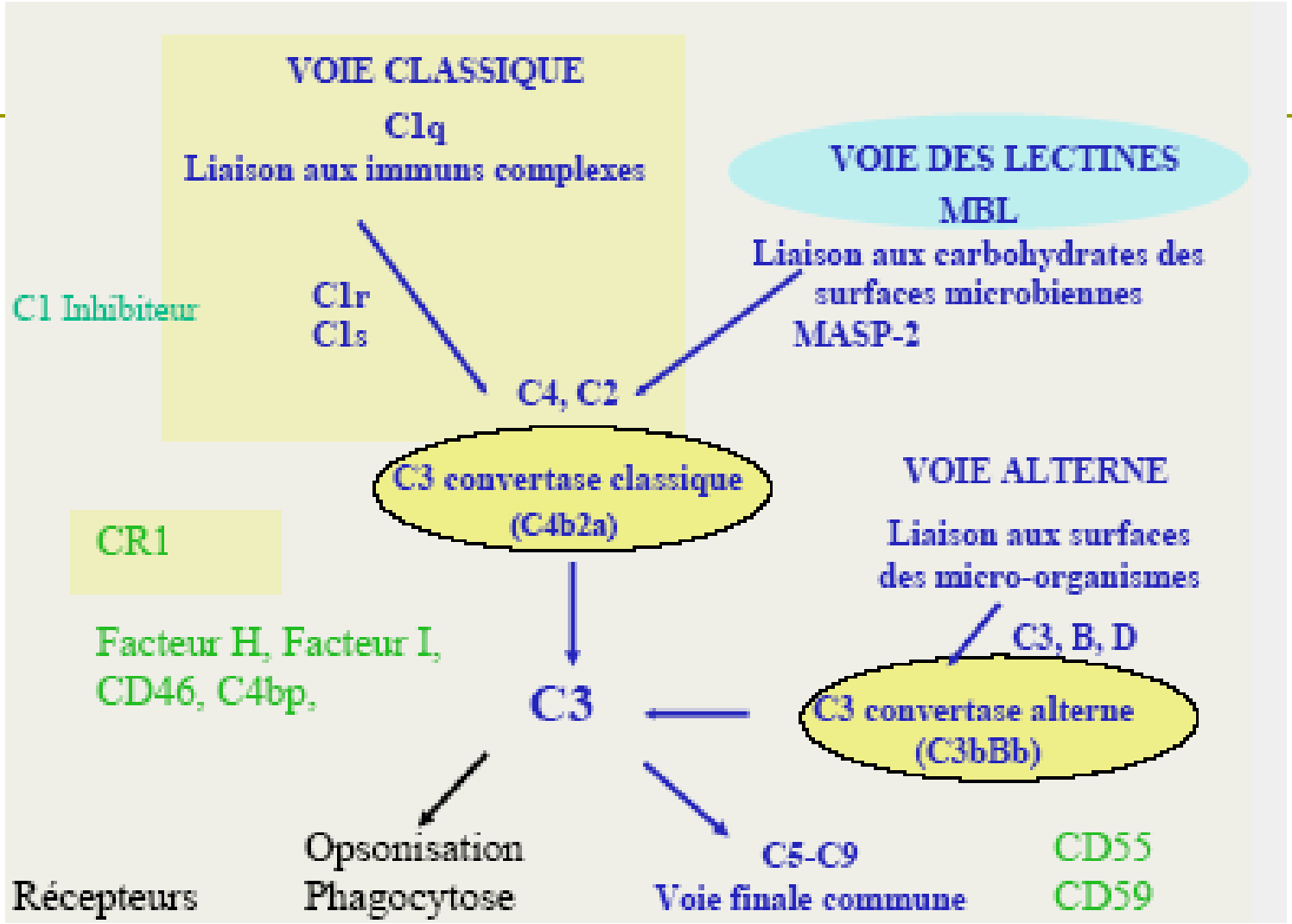
Le complément

- voie alterne, voie classique
- C3 contrôle les deux
- C3a et C5a sont les 'anaphylatoxines': libèrent l'histamine et C5a a une activite chimiotaxique importante
- C5a active la voie des lipooxygénases et augmente l'adhésion leucocytaire
  C3b et C3bi fonctionnent comme des opsonines
- C5-9 forme le 'membrane attack complex: MAC', l'élément actif dans la lyse des cellules

Mécanismes de défense contre l'infection

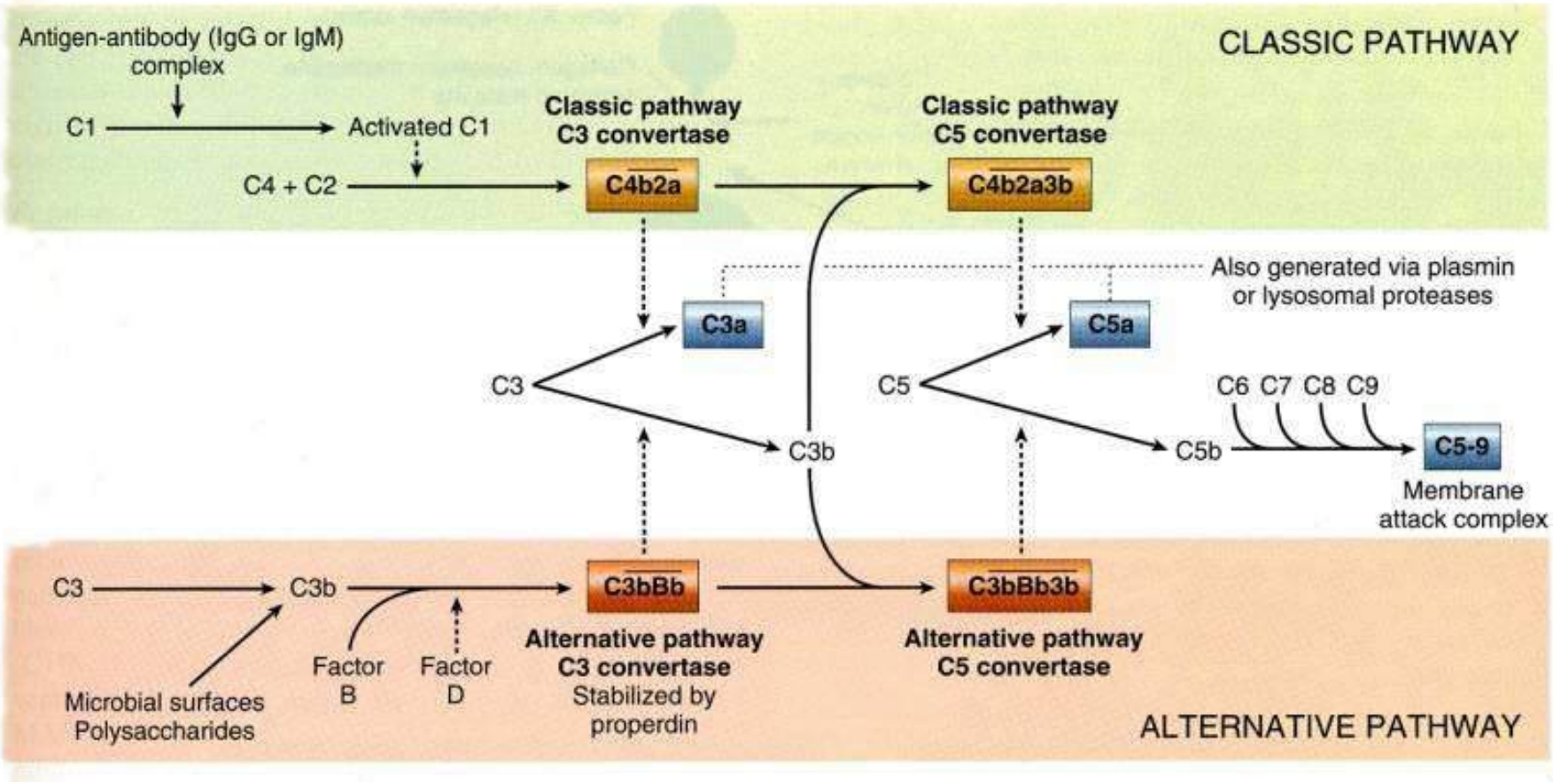


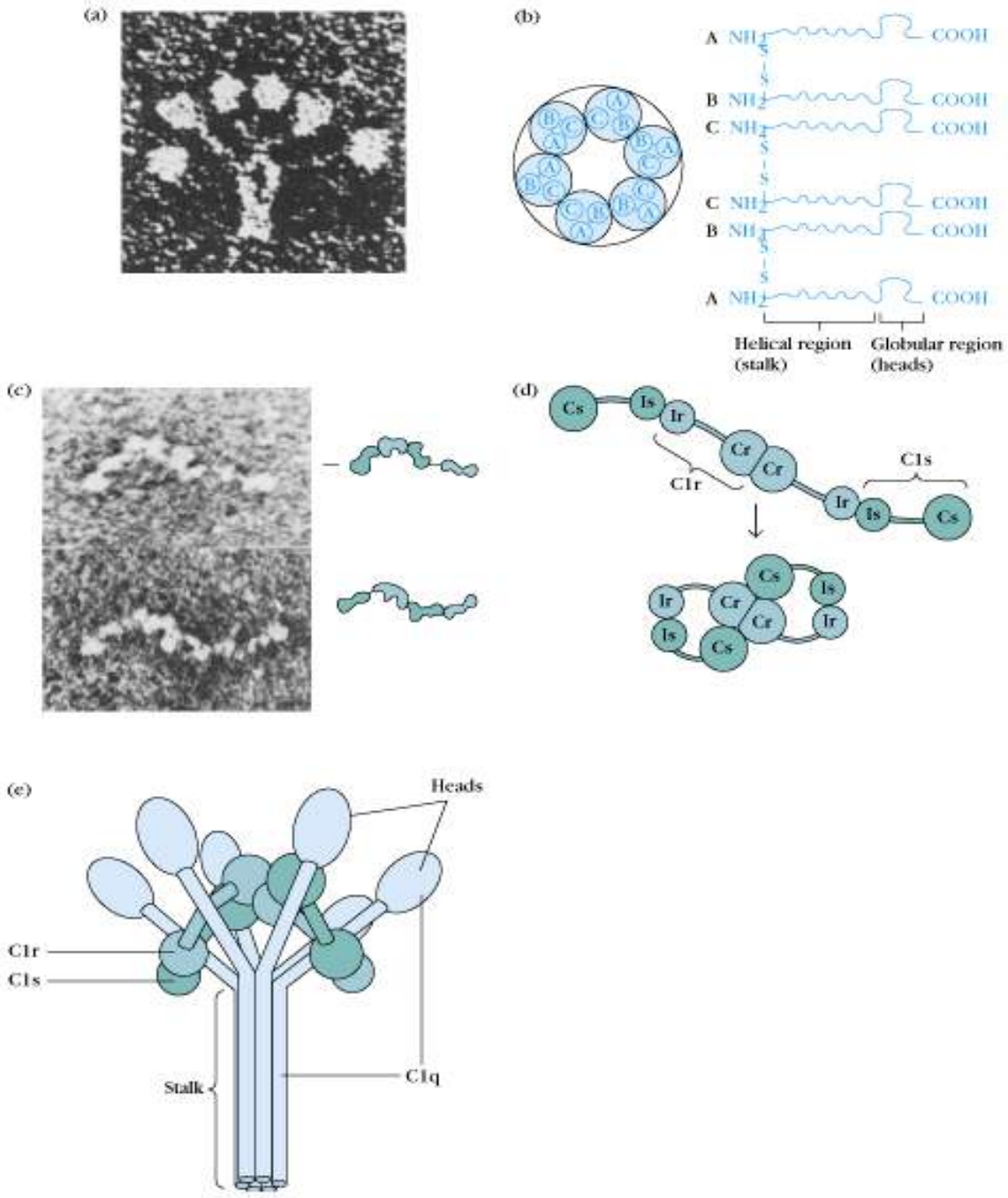

VOIE CLASSIQUE
VOIE DES LECTINES
VOIE ALTERNE
Complexes Ac-Ag
Surface du pathogène
Surface du pathogène
Surface du pathogène
Activation du complément
Recrutement de cellules de l'inflammation
Opsonisation des pathogènes
Mort des pathogènes

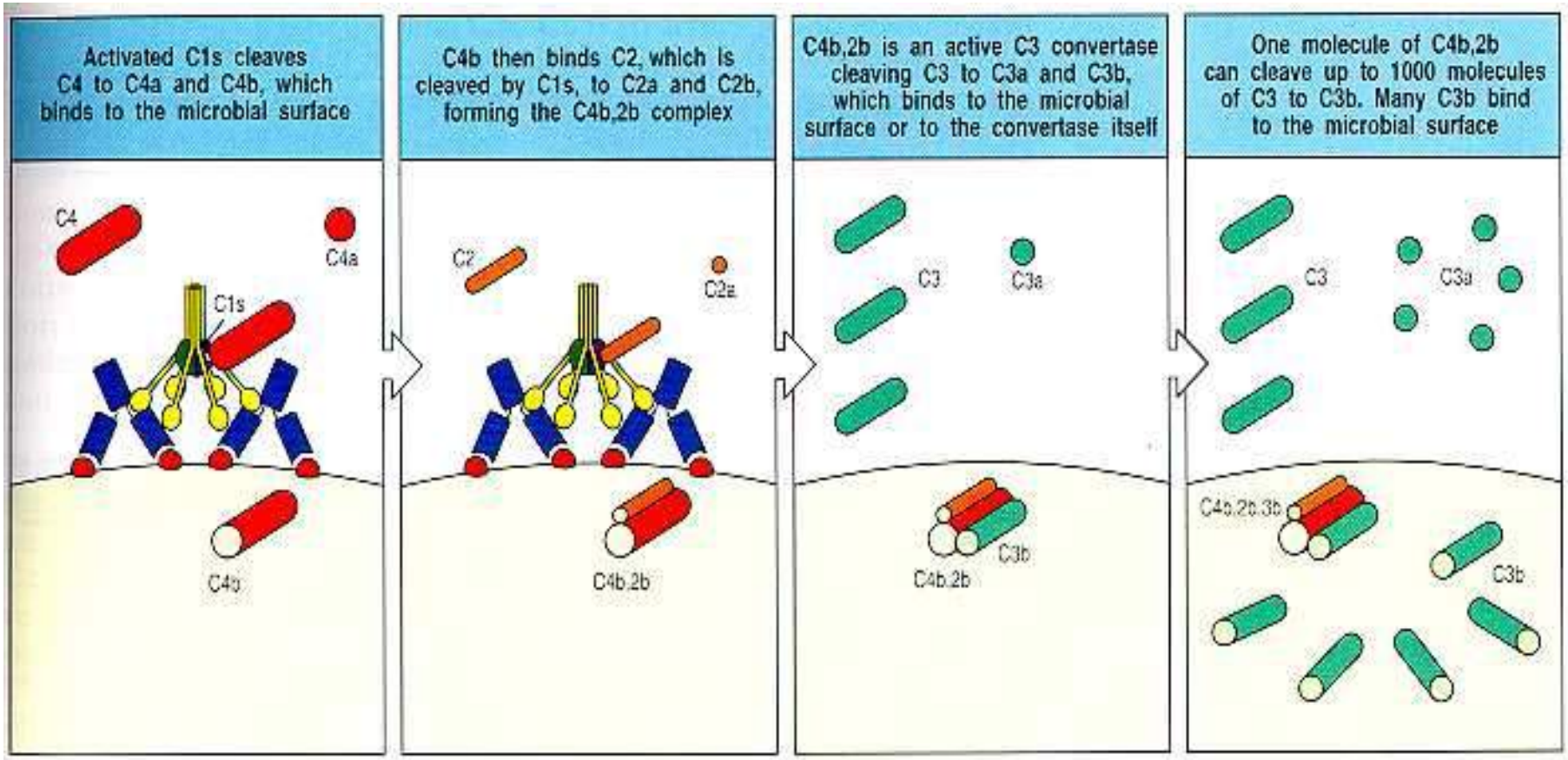

VOIE CLASSIQUE
C1q
Liaison aux immuns complexes
C1 Inhibiteur
C1r
C1s
VOIE DES LECTINES
MBL
Liaison aux carbohydrates des surfaces microbiennes
MASP-2
C4, C2
C3 convertase classique (C4b2a)
VOIE ALTERNE
Liaison aux surfaces des micro-organismes
C3, B, D
CR1
Facteur H, Facteur I, CD46, C4bp,
C3
C3 convertase alterne (C3bBb)
Opsonisation
Phagocytose
Récepteurs
C5-C9
Voie finale commune
CD55
CD59

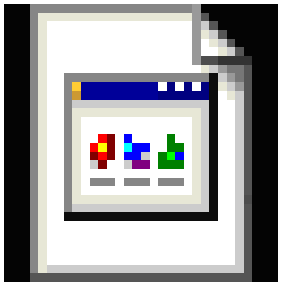
CLASSICAL COMPLEMENT PATHWAY: PROTEINS THAT PARTICIPATE IN FORMATION OF C5 CONVERTASE

Component	Active protein/split product	Immunologic function
C1	C1q	Binds to Fc region of IgM and IgG
	C1r	Serine protease: enzymatically activates C1s
	C1s	Serine protease: enzymatically activates C4 and C2
C4	C4a	Peptide mediator of inflammation (anaphylatoxin)
	C4b	Binds C2 forming complex that is cleaved by C1s to yield $C\overline{4b2a}$
C2	C2a	Serine protease: $C\overline{4b2a}$ acts as C3 convertase
	C2b	Unknown function
C3	C3a	Peptide mediator of inflammation (anaphylatoxin)
	C3b	Binds to $C\overline{4b2a}$ to form C5 convertase; major opsonin


CLASSIC PATHWAY
Antigen-antibody (IgG or IgM) complex
C1
Activated C1
C4 + C2
Classic pathway C3 convertase
C4b2a
Classic pathway C5 convertase
C4b2a3b
Also generated via plasmin or lysosomal proteases
C3a
C5a
C3
C5
C6 C7 C8 C9
C3b
C5b
C5-9
Membrane attack complex
C3
C3b
C3bBb
C3bBb3b
Factor B
Factor D
Microbial surfaces Polysaccharides
Alternative pathway C3 convertase
Stabilized by properdin
Alternative pathway C5 convertase
ALTERNATIVE PATHWAY


(a)
(b)
A NH2 COOH
B NH2 COOH
C NH2 COOH
C NH2 COOH
B NH2 COOH
A NH2 COOH
Helical region (stalk)
Globular region (heads)
(c)
(d)
Cs
Is
Ir
Cr
Cr
C1r
C1s
Ir
Is
Cs
Cs
Is
Ir
Cr
Cr
Ir
Is
Cs
(e)
Heads
C1r
C1s
Stalk
C1q


Activated C1s cleaves C4 to C4a and C4b, which binds to the microbial surface
C4
C4a
C1s
C4b
C4b then binds C2, which is cleaved by C1s, to C2a and C2b, forming the C4b,2b complex
C2
C2a
C4b,2b
C4b,2b is an active C3 convertase cleaving C3 to C3a and C3b, which binds to the microbial surface or to the convertase itself
C3
C3a
C3b
C4b,2b
One molecule of C4b,2b can cleave up to 1000 molecules of C3 to C3b. Many C3b bind to the microbial surface
C3
C3a
C4b,2b,3b
C3b



0902_Complement_system.swf

Récepteurs et régulation de la fonction du complément

COMPLEMENT-BINDING RECEPTORS

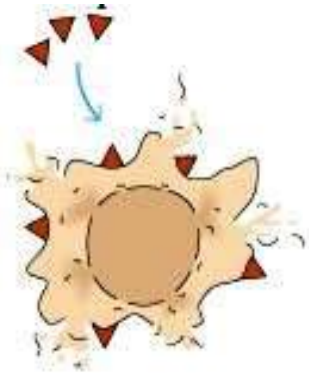
Receptor	Major ligands	Activity	Cellular distribution
CR1 (CD35)	C3b, C4b	Blocks formation of C3 convertase; binds immune complexes to cells	Erthrocytes, neutrophils, monocytes, macrophages, eosinophils, follicular dendritic cells, B cells, some T cells
CR2 (CD21)	C3d, C3dg,* iC3b	Part of B-cell coreceptor; binds Epstein-Barr virus	B cells, some T cells
CR3 (CD11b/18) CR4 (CD11c/18)	iC3b	Bind cell-adhesion molecules on neutrophils, facilitating their extravasation; blind immune complexes, enhancing their phagocytosis	Monocytes, macrophages, neutrophils, natural killer cells, some T cells
C3a/C4a receptor	C3a, C4a	Induces degranulation of mast cells and basophils	Mast cells, basophils, granulocytes
C5a receptor	C5a	Induces degranulation of mast cells and basophils	Mast cells, basophils, granulocytes, monocytes, macrophages, platelets, endothelial cells

*Cleavage of C3dg by serum proteases generates C3d and C3g.

Les molécules qui dégradent le complément:

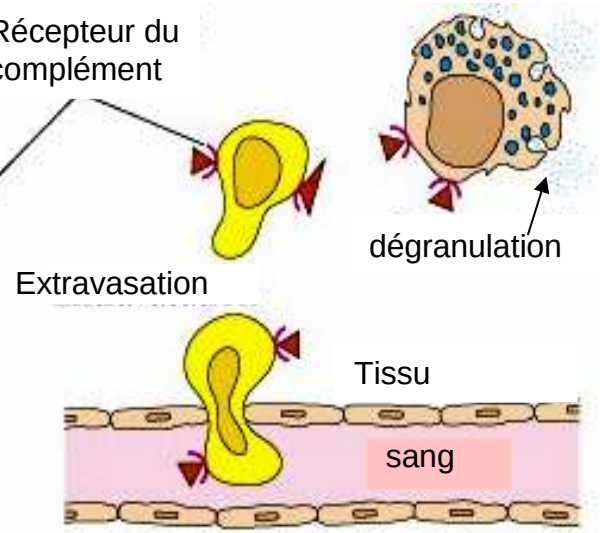
- Decay accelerating factor (DAF, CD55) : dégrade C3b
- C1 inhibitor : bloque l'activation de C1 par les complexes immuns
- Membrane inhibitor of reactive lysis (CD59): inhibe MAC

Rôles du complément

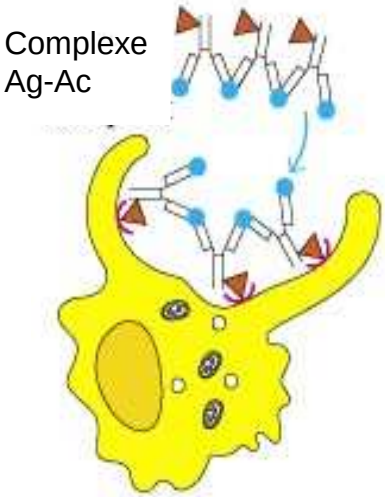


1- Lyse

2- Opsonisation

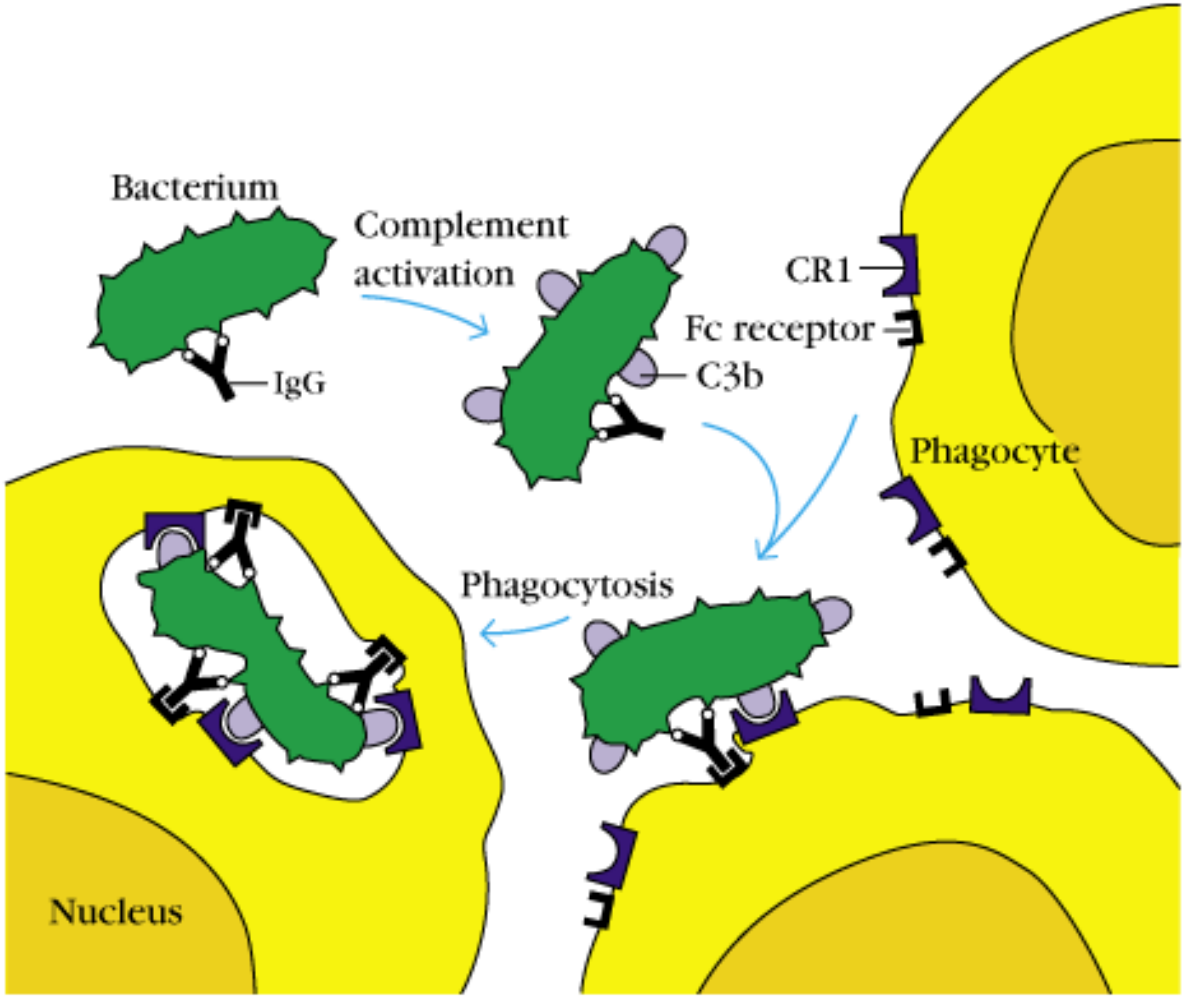


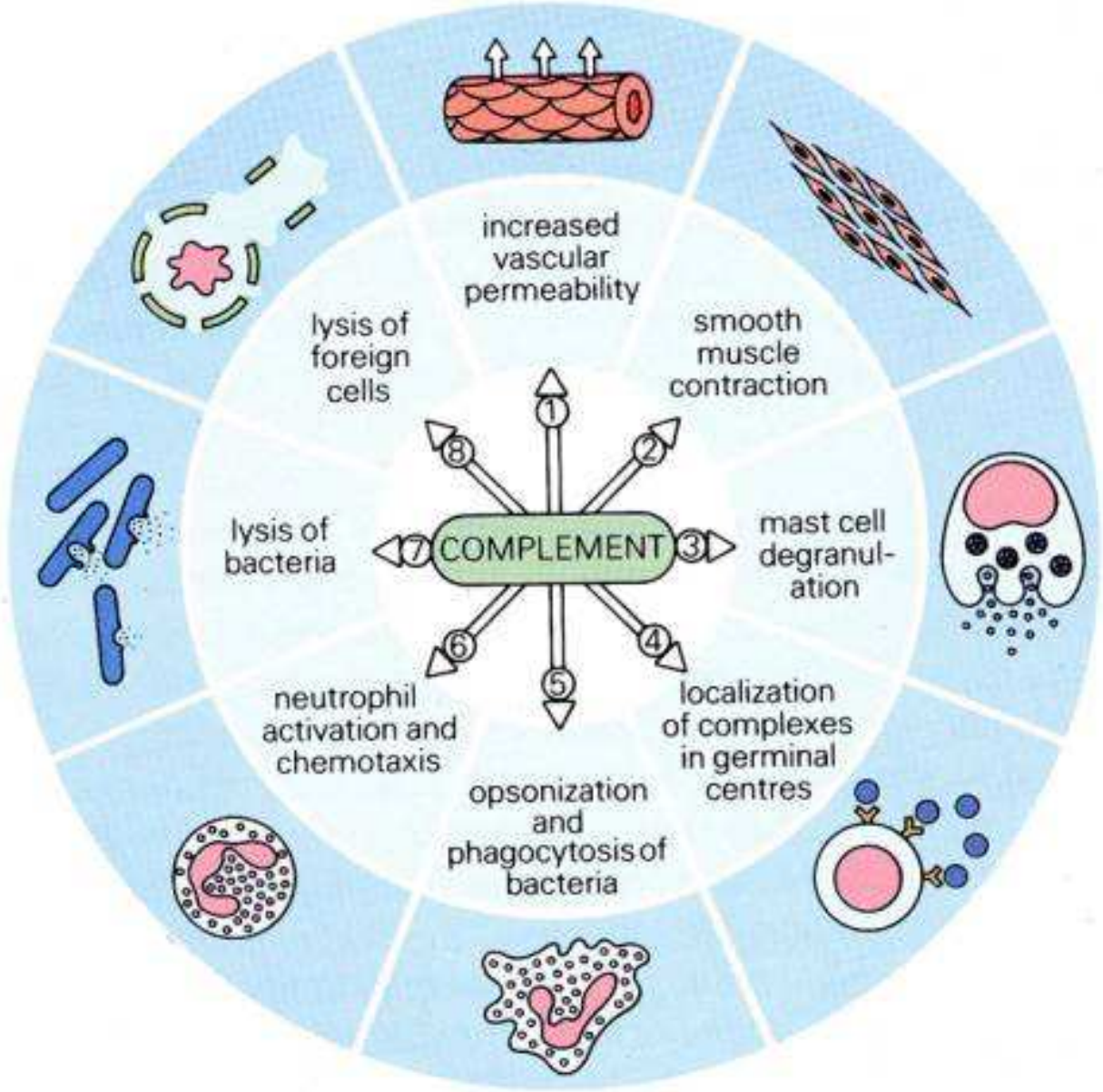
3- Activation de la réponse inflammatoire



4- Clairance des complexes immuns

Les bactéries sont recouvertes de C3b et d'anticorps (Opsonisation). Les macrophages, dotés de récepteurs pour C3b (CR1) et pour le Fc des Ac (RFcIgy) se fixe facilement à l'antigène.




COMPLEMENT
1
increased vascular permeability
2
smooth muscle contraction
3
mast cell degranul-ation
4
localization of complexes in germinal centres
5
opsonization and phagocytosis of bacteria
6
neutrophil activation and chemotaxis
7
lysis of bacteria
8
lysis of foreign cells

Lésions membranaires

Par activation du MAC le complément entraîne directement la **lyse osmotique** des cellules. Certaines cellules tumorales sont résistantes à la lyse par le MAC, et certaines bactéries n'y sont sensibles qu'en présence de co-facteurs, tels que le lysozyme.

Rôle dans l'inflammation

- En réponse aux **anaphylatoxines C3a, C4a** et **C5a**, les mastocytes, basophiles et plaquettes libèrent des amines vasoactives (histamine, sérotonine) qui participent à la réaction inflammatoire.
- **C5a** est 100 fois plus active que C3a, elle-même 100 fois plus que C4a. C3a et C5a ont un bon nombre de propriétés biologiques en commun, à savoir la contraction des muscles lisses, la libération d'histamine, l'augmentation de la perméabilité vasculaire, l'accroissement de l'adhérence aux endothéliums des leucocytes, l'agrégation de ces cellules et des plaquettes.
- **La C5a** seule est douée de puissantes propriétés **chimiotactiques** pour les leucocytes, les attirant au niveau du foyer inflammatoire.
-Les anaphylatoxines ont de plus un rôle **immunorégulateur** : C3a déprime l'immunité tandis que C5a l'augmente.

Phagocytose

Par le biais des trois principaux récepteurs (CR1, CR2 et CR3) une particule ou un microorganisme recouverts de C3b ou de ses produits de dégradation sont capables d'adhérence immune (**opsonisation**) aux cellules phagocytaires.

2ème séance

L'allergie

Historique

1902, Richet et Portier: notion d'Anaphylaxie =Type I

1906, Von Pirquet: terme "d'Allergie"= réactivité différente pour l'hôte rencontrant un agent pour la deuxième fois

1921, Prausnitz et Küstner: description de la réaction allergique

1923, Coca et Cooke: maladies atopiques= manifestations cliniques de l'hypersensibilité de type I

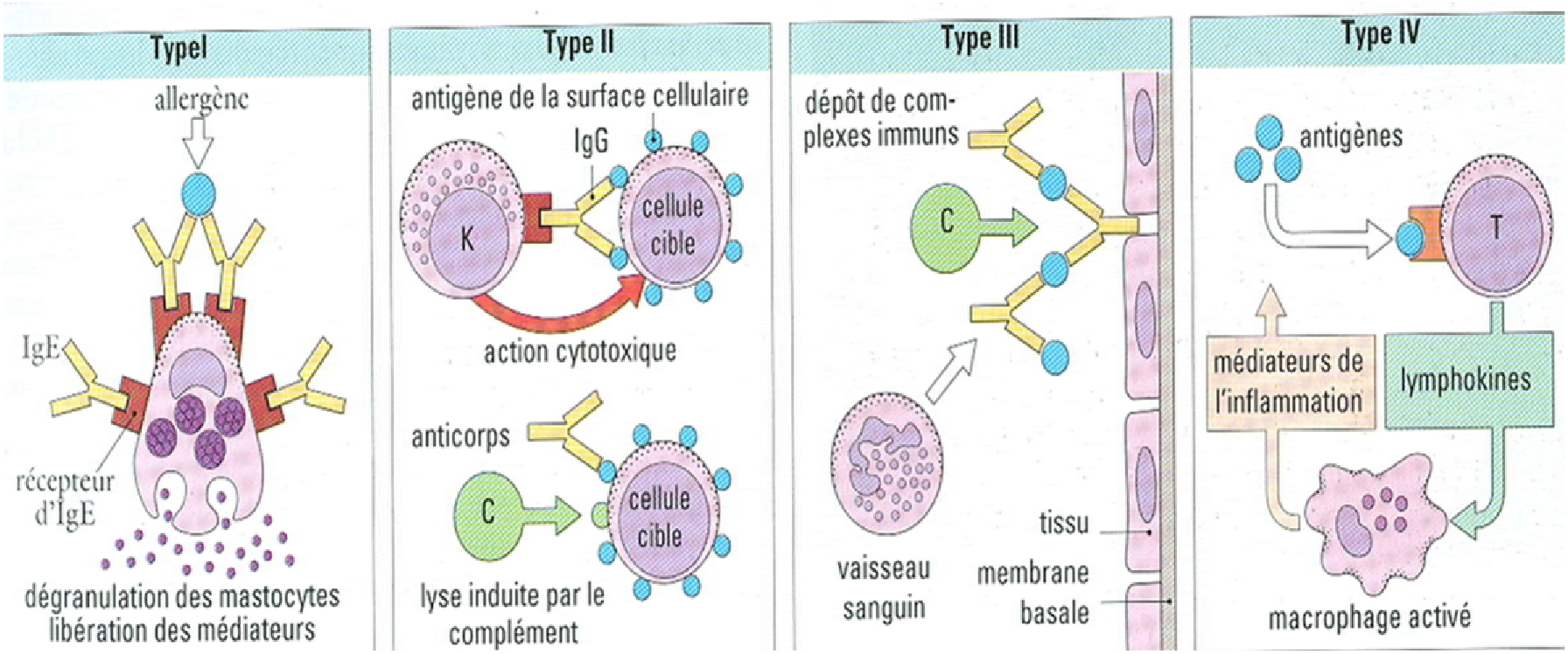
1945, Gell et Combs:Classification des réactions d'Hypersensibilité

1966, Ishizaka: démonstration du facteur sérique ou réagine atopique correspondant aux IgE

CLASSIFICATION

Gell et Coombs, 1945

- Hypersensibilié de type I : Réaction Immediate
- Hypersensibilié de type II: Réaction Cytotoxique
- Hypersensibilié de type III: Réaction à immuns complexes
- Hypersensibilié de type IV: Réaction retardée


Type I
allergène
IgE
récepteur d'IgE
dégranulation des mastocytes
libération des médiateurs
Type II
antigène de la surface cellulaire
IgG
K
cellule cible
action cytotoxique
anticorps
C
cellule cible
lyse induite par le complément
Type III
dépôt de complexes immuns
C
vaisseau sanguin
tissu
membrane basale
Type IV
antigènes
T
médiateurs de l'inflammation
lymphokines
macrophage activé

HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE I

Les allergies immédiates sont médiées par des immunoglobulines de type E (IgE) dirigées contre les allergènes non pathogènes. Ces anticorps apparaissent progressivement suite à l'exposition répétée avec l'allergène et avant que le moindre symptôme ne soit apparent

Le schéma classique de cette réaction impliquant allergène - lymphocyteB – IgE – mastocyte - libration d'histamine.

Cette réaction se déroule toujours dans le temps en 2 grands étapes :

ÉTAPE DE SENSIBILISATION

ÉTAPE DÉCLENCHANTE

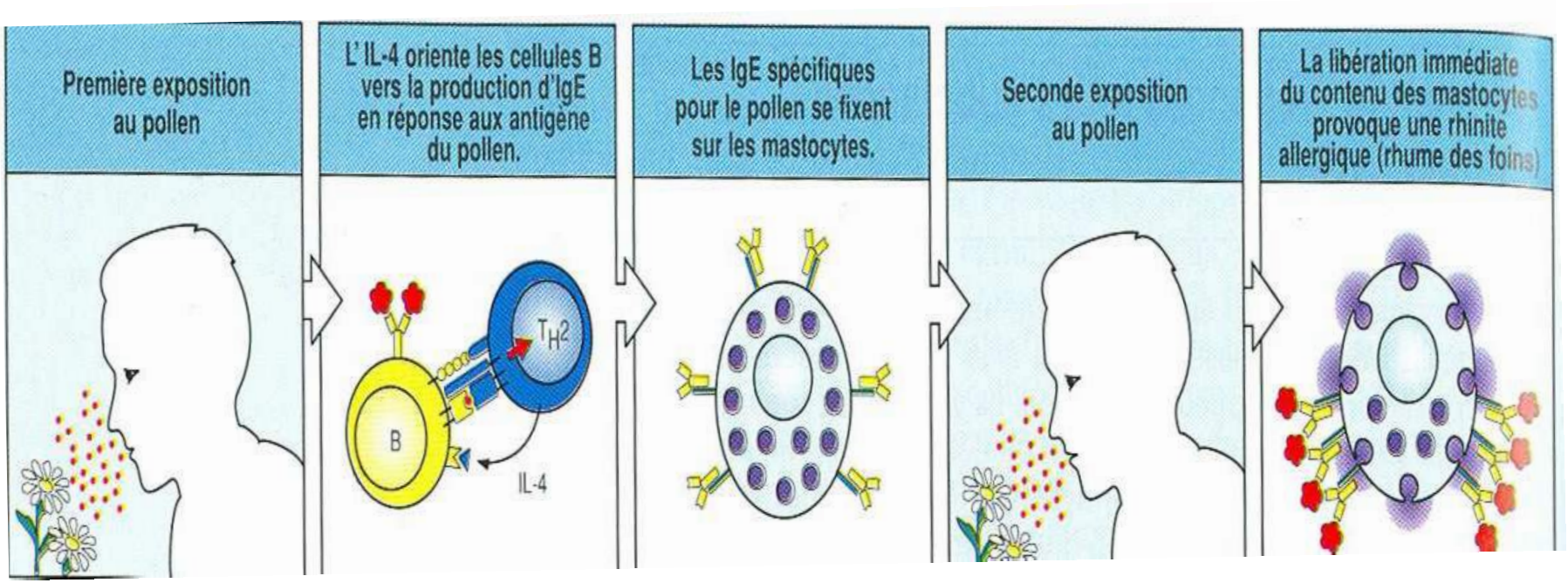
HYPERSENSIBILITÉ DE TYPE I

ÉTAPE DE SENSIBILISATION

- Contact de l'organisme avec l'allergène
- Contact de l'allergène avec les cellules immunitaires
- Production d'IgE spécifiques de l'allergène
- Fixation des IgE sur les cellules effectrices par leur fragment Fc : mastocytes et basophiles, cette liaison se fait par des récepteurs de surface :

☝ Récepteurs de type I (FcεRI) de haute affinité

☝ Récepteurs de type II (FcεRII) de faible affinité


Première exposition au pollen
L' IL-4 oriente les cellules B vers la production d'IgE en réponse aux antigène du pollen.
Les IgE spécifiques pour le pollen se fixent sur les mastocytes.
Seconde exposition au pollen
La libération immédiate du contenu des mastocytes provoque une rhinite allergique (rhume des foins)
B
T_H2
IL-4

ÉTAPE DÉCLENCHANTE

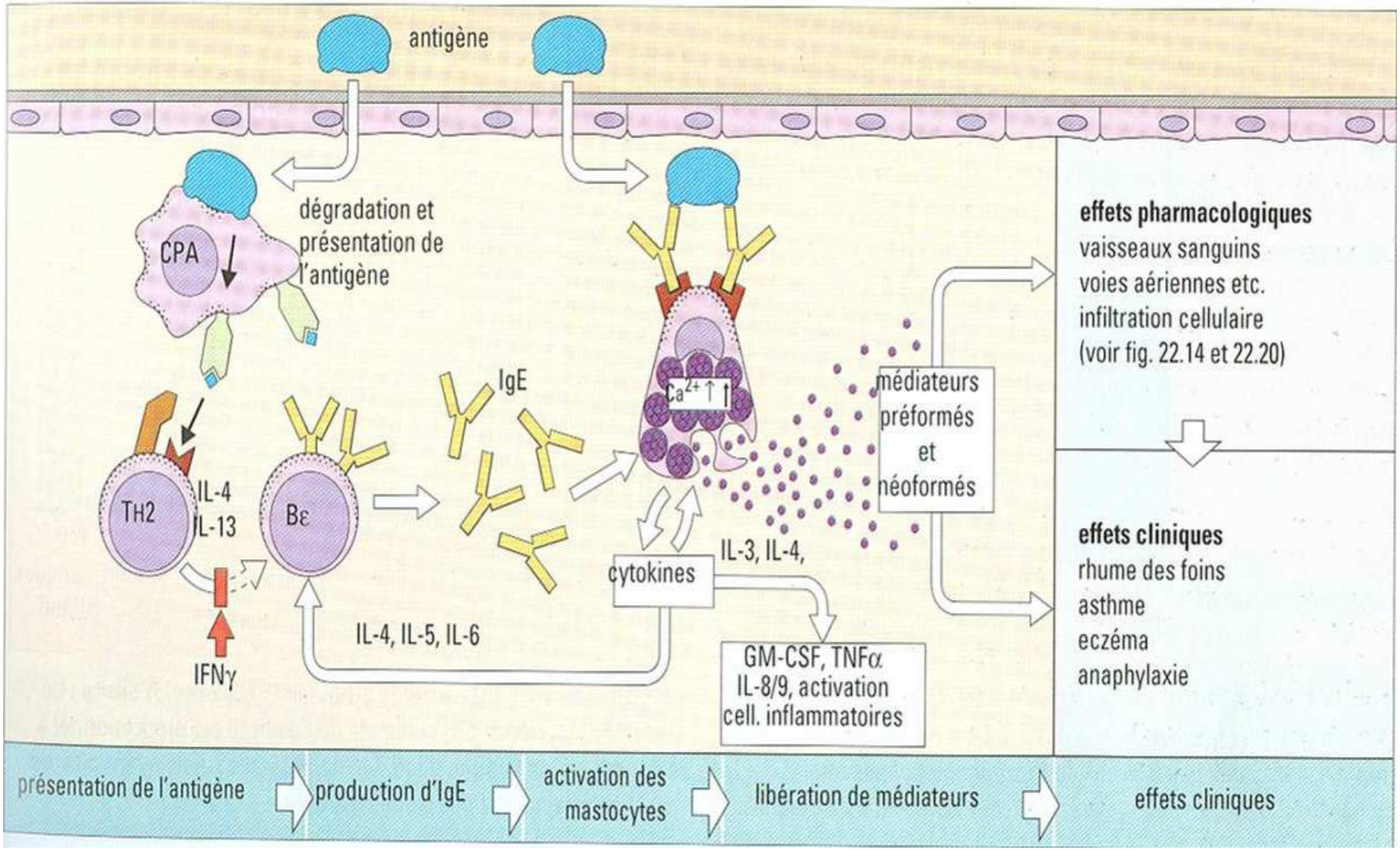
- Deuxième contact avec l'allergène,

- liaison de celui-ci avec les IgE fixées sur les récepteurs de type I des mastocytes et des basophiles

entraîne

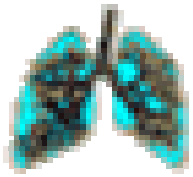
- libération massive de l'histamine , sérotonine , la " Slow Reactive Substance of Anaphylaxis SRSA", le PAF, les leucotriénes,prostaglandines E2 et D2, thromboxane , les protéase…etc

Induction et mécanismes effecteurs de l'hypersensibilité de type I



Les manifestations cliniques de l 'hypersensibilité type I

- Choc anaphylactique
- Rhinites allergiques
- L'asthme bronchique
- Urticaire atopique
- Dermatite atopique



La balance Th1/Th2

Les lymphocytes T immatures ⟹ LTCD4+ naïves sécrétantes IL2

↓

lymphocytes dits "Th0" sécrétant IL 2, 4, et INFγ.

Selon le contexte cytokinique (et aussi génétique)
l'organisme est orienté vers une réponse de type:

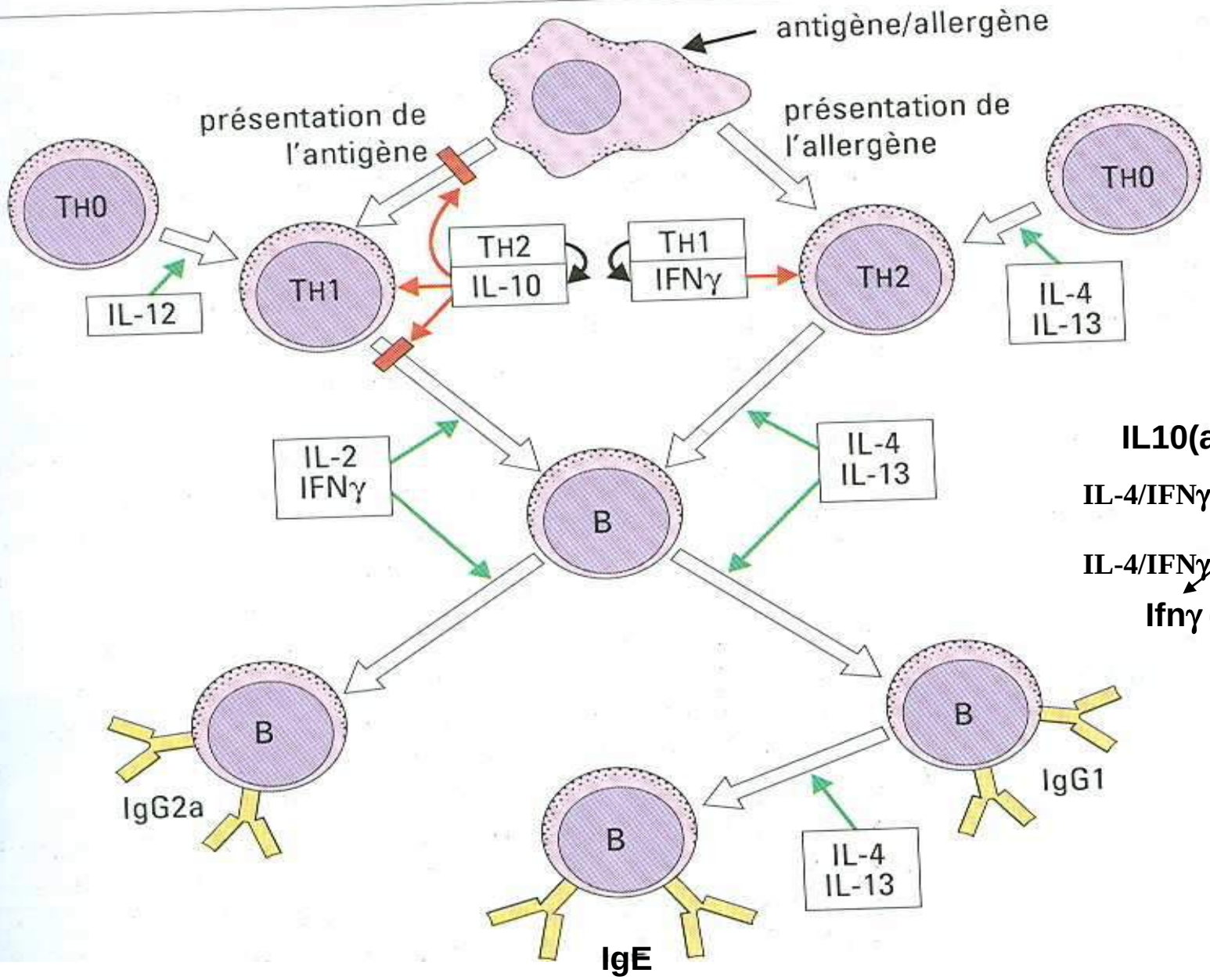
- **Th1:** IL2, 3 de l'INFγ et du TNFβ, responsables d'une activation des cellules B, T, CTL et NK, d'une prolifération et différenciation des cellules B, d'une stimulation à la présentation des antigènes.

  l'INFγ inhibe la prolifération des Th2

- **Th2:** IL 4, 5, 6, 10 et 13, permetant de favoriser la synthèse des IgE (IL4), le développement et l'attraction des éosinophiles (IL5 et 6).

  l'IL4 et 10 inhibent la prolifération des Th1

Contrôle de la réponse IgE par les cytokines



IL10(anti-Th 1)

IL-4/IFNγ ↗ ↗ IgE

IL-4/IFNγ ↗ IgG4

Ifnγ (anti-Th 2)

Les allergènes

Les allergènes inhalés ou pneumallergènes

Les allergènes ingères ou trophallergènes

Les allergènes injectés

Les allergènes médicamenteux

Les pneumallergènes

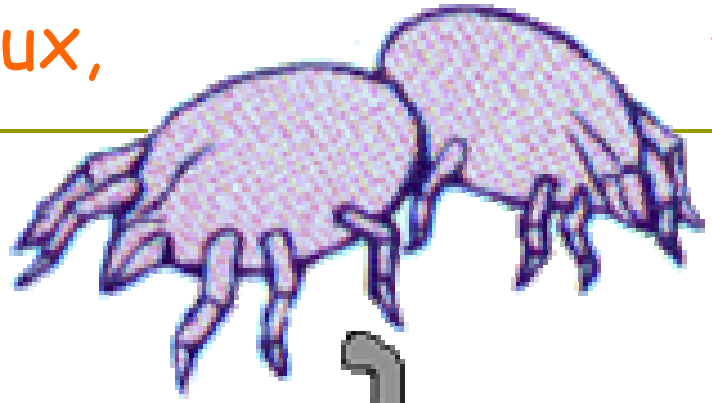
les poils d'animaux,

les acariens,

les pollens,

les moisissures,

mais aussi les peintures, les laques, les parfums souvent classés dans les allergènes de contact.



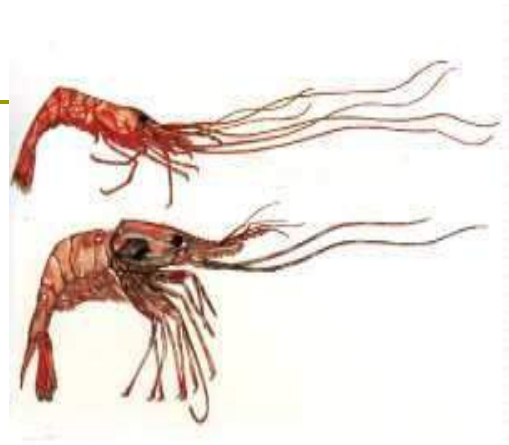
se nourrissent des petites lamelles de peau que les humains perdent

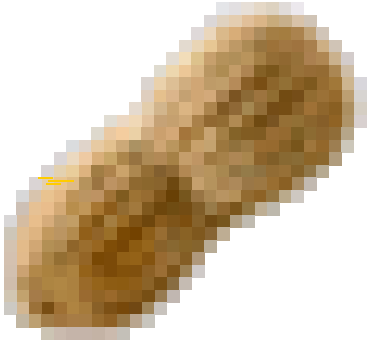
- la salive du chat
- les squames animales
- l'urine de rat

Les trophallergènes

Six aliments causent la plupart des allergies alimentaires:

- le lait
- le blé
- le soja
- l'oeuf
- les arachides
- le poisson





Les allergènes médicamenteux

- les antibiotiques comme la (β-lactamines) pénicilline, les Céphalosporines
- l'insuline fabriquée à partir de protéines de porc ou de boeuf
- les produits utilisés en anesthésie
- les vaccins
- Les antiinflammatoires
- Vit B1
- L'acide acétylsalicylique (Aspirine) peut entraîner une réaction qui ressemble à une allergie.

Types de réactions allergiques à la pénicilline

Urticaire

Oedème laryngé

Bronchospasme

Hypotension

Angio-edème

Troubles digestifs (nausées, vomissements, diarrhées, crampes abdominales)

Le choc anaphylactique

•Réaction allergique grave .

• Agir vite si non la mort peut survenir en quelques minutes

•Les substances chimiques qui sont sécrétées débordent l'organisme et provoquent certains ou l'ensemble des symptômes suivants:

• démangeaisons

• gonflement de la gorge ou d'autres parties du corps

• urticaire

• dyspnée, une respiration sifflante, une oppression thoracique

• étourdissements

•collapsus

•la mort si aucun traitement n'est administré

Traitement d'urgence

- Eviction de la substance allergisante (ce i n'est pas toujours possible).
- Toujours transporter une trousse contenant de l'adrénaline (et savoir comment et quand l'utiliser).
- Antihistaminiques
- Corticoïdes

L'immunothérapie

- s'est montrée efficace pour les allergies au venin comme celui provenant des piqûres de guêpe ou d'abeille parce que l'antigène utilisé est purifié.
- Désensibilisation par administration de doses croissantes d'allergène qui favorisent la constitution d'anticorps

Les facteurs déterminants l'allergie

L'environnement: Les facteurs non spécifiques qui peuvent aggraver une allergie comprennent:

les variations climatiques

la chaleur

le froid

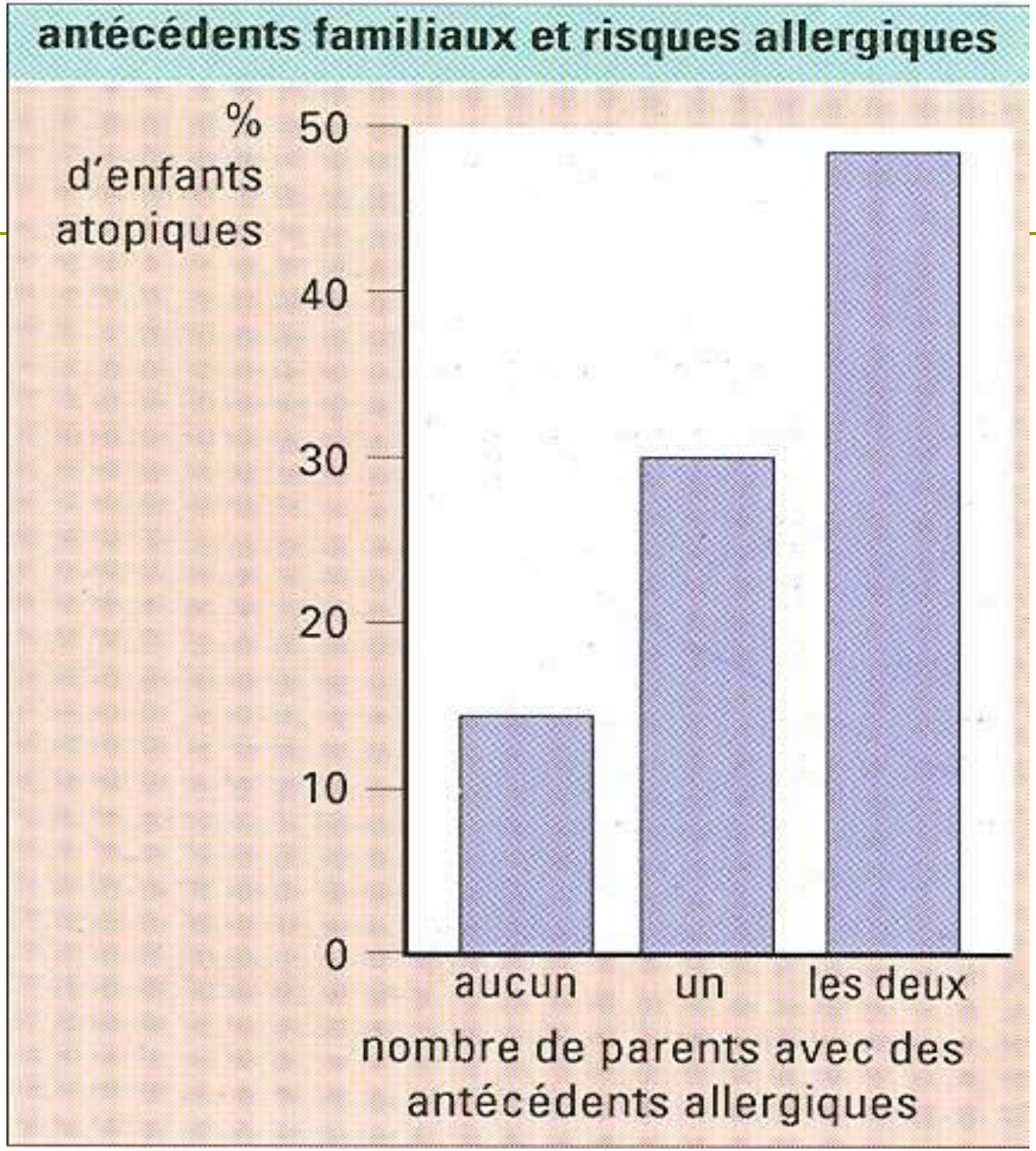
l'humidité

les changements de pression barométrique

les infections

la fumée passive

L'hérédité


antécédents familiaux et risques allergiques
% d'enfants atopiques
50
40
30
20
10
0
aucun
un
les deux
nombre de parents avec des antécédents allergiques

Rôle bénifique des IgE

- L'allergie immédiate permet de lutter contre les parasitoses et également dans certains cancers , cette réponse est liée aux anticorps de type E .

Méthodes d 'exploration de l'allergie

Les tests cutanés

Les tests in vitro

Dosage des IgE totales par méthode de PRIST (paper RadioImmunoSorbent)

Dosage des IgE spécifiques d'un allergène par méthode du RAST (RadioAllergoSorbentTest)

Aussi chercher des IgE dans :

les larmes (allergie oculaire)

les sécrétions nasales ou bronchiques

les muqueuses nasale, bronchique ou digestive par biopsie

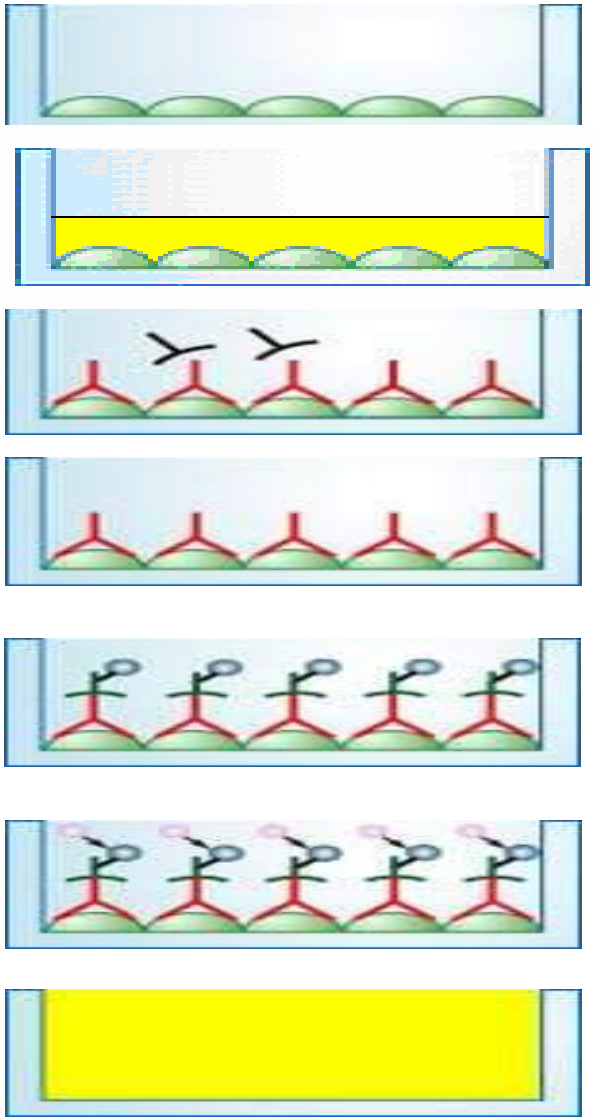
- Dosage des médiateurs chimiques
- Dosage du complexe Ag-Ac-complément
- Chercher des AC précipitants
- Test de dégranulation des basophiles humains (TDBH)
- Test de provocation

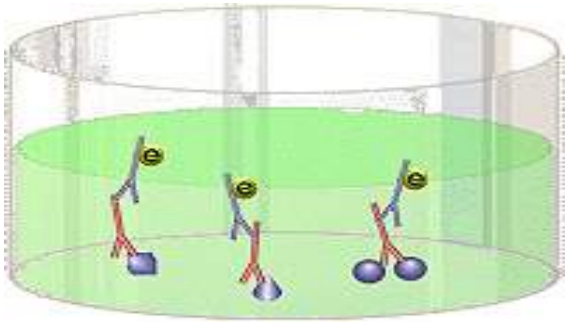
3ème séance

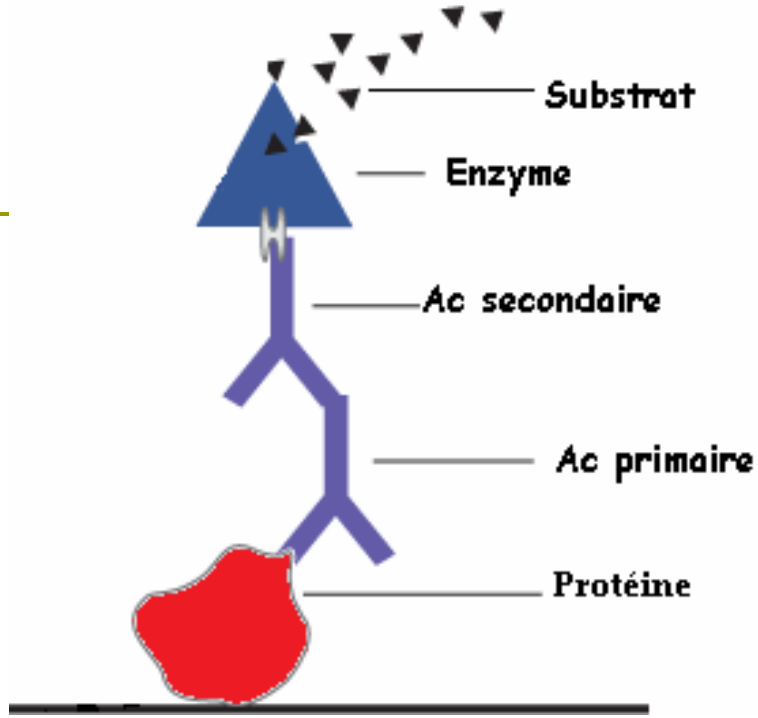
Les techniques immunologiques

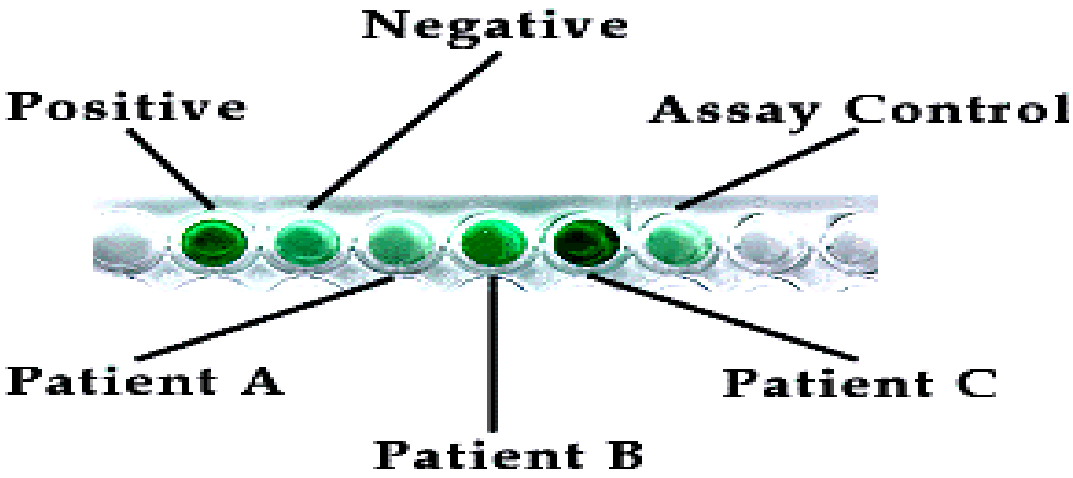
Les techniques immunologiques

ELISA






Substrat
Enzyme
Ac secondaire
Ac primaire
Protéine


Negative
Positive
Assay Control
Patient A
Patient B
Patient C

Western Blot : Électrophorèse sur gel de Polyacrylamide en condition dénaturante + Transfert

Définition et Principe :

- Le Western Blot est une méthode qualitative permettant de détecter des anticorps dans des milieux complexes (sérum).
- Elle comporte 3 étapes:

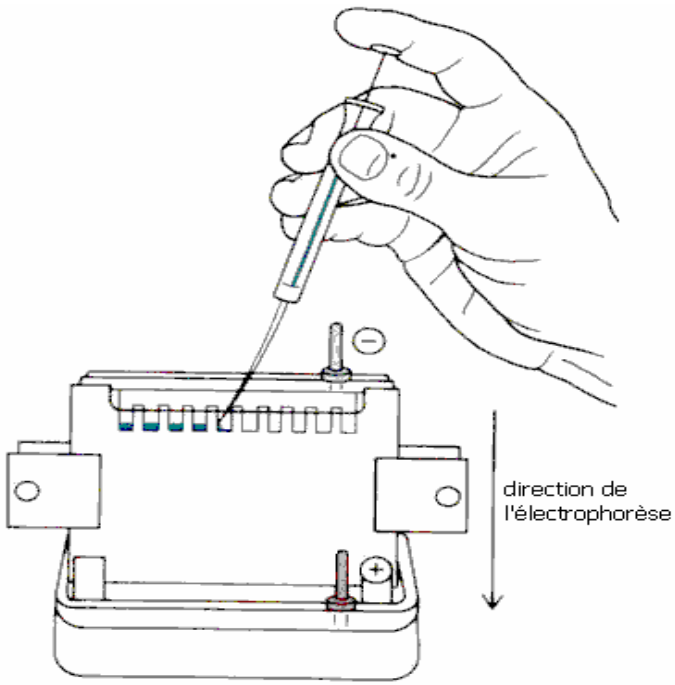
  * Séparation du mélange des protéines
  * Transfert des protéines
  * Révélation immunologique

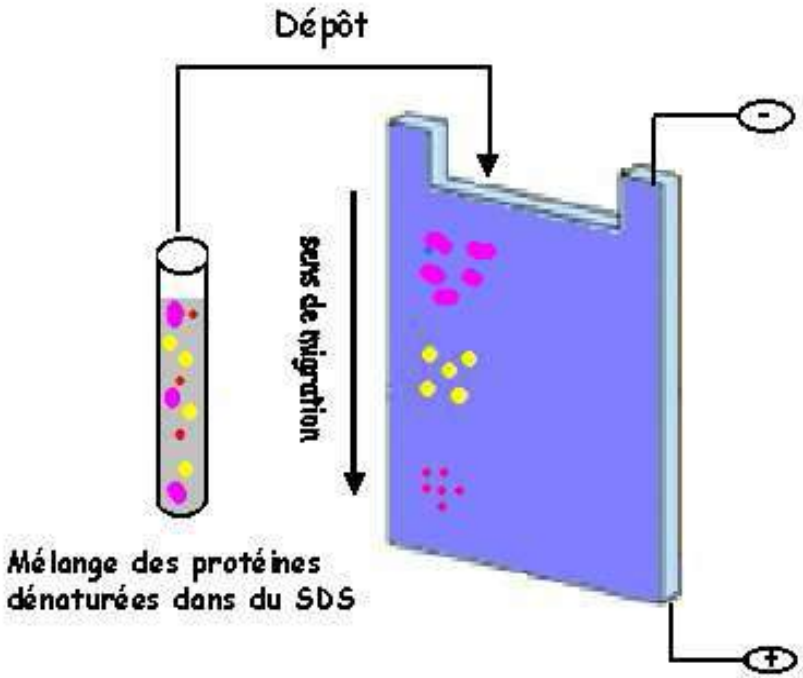
Protocole :

Étape I

Séparation du mélange des protéines

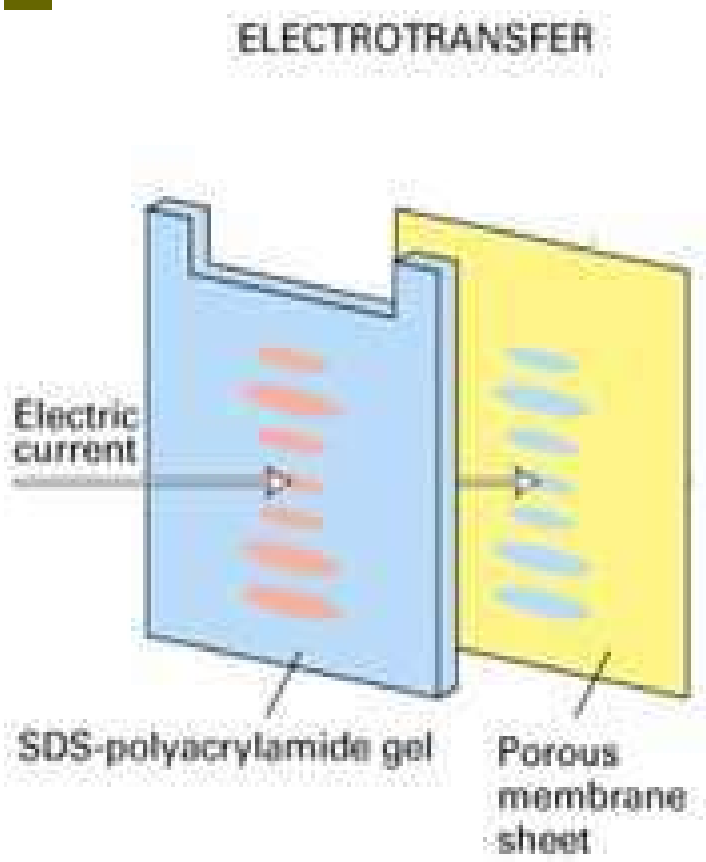
- En fonction de leur poids moléculaire sous l'action d'un champ électrique
- Cette séparation consiste en une migration sur un gel de polyacrylamide

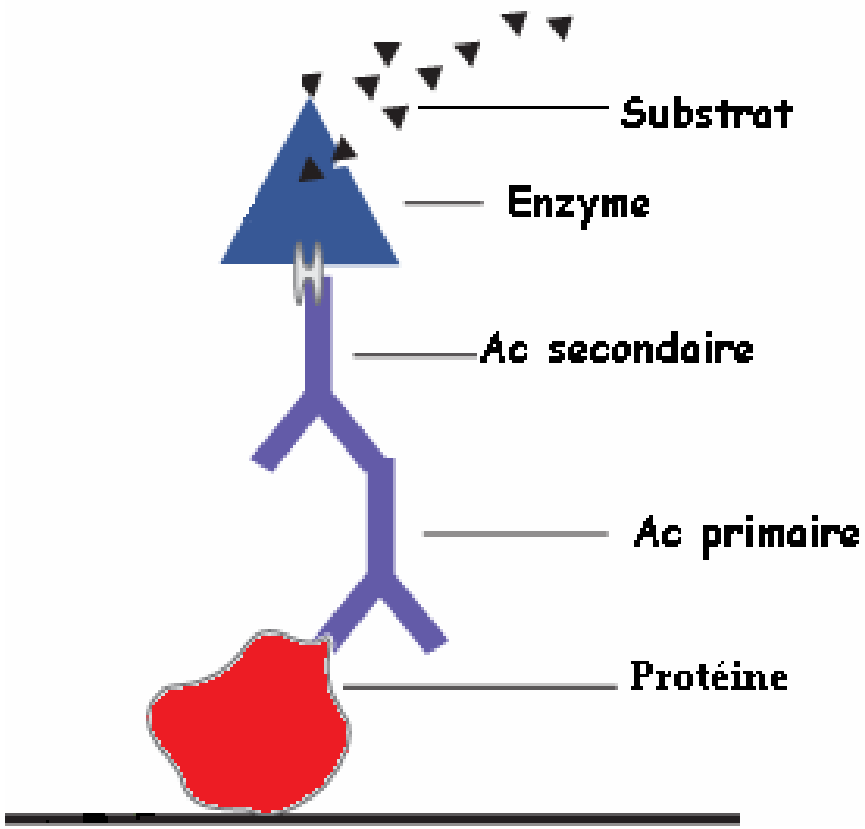

direction de
l'électrophorèse


Dépôt
sens de migration
Mélange des protéines
dénaturées dans du SDS

Étape II

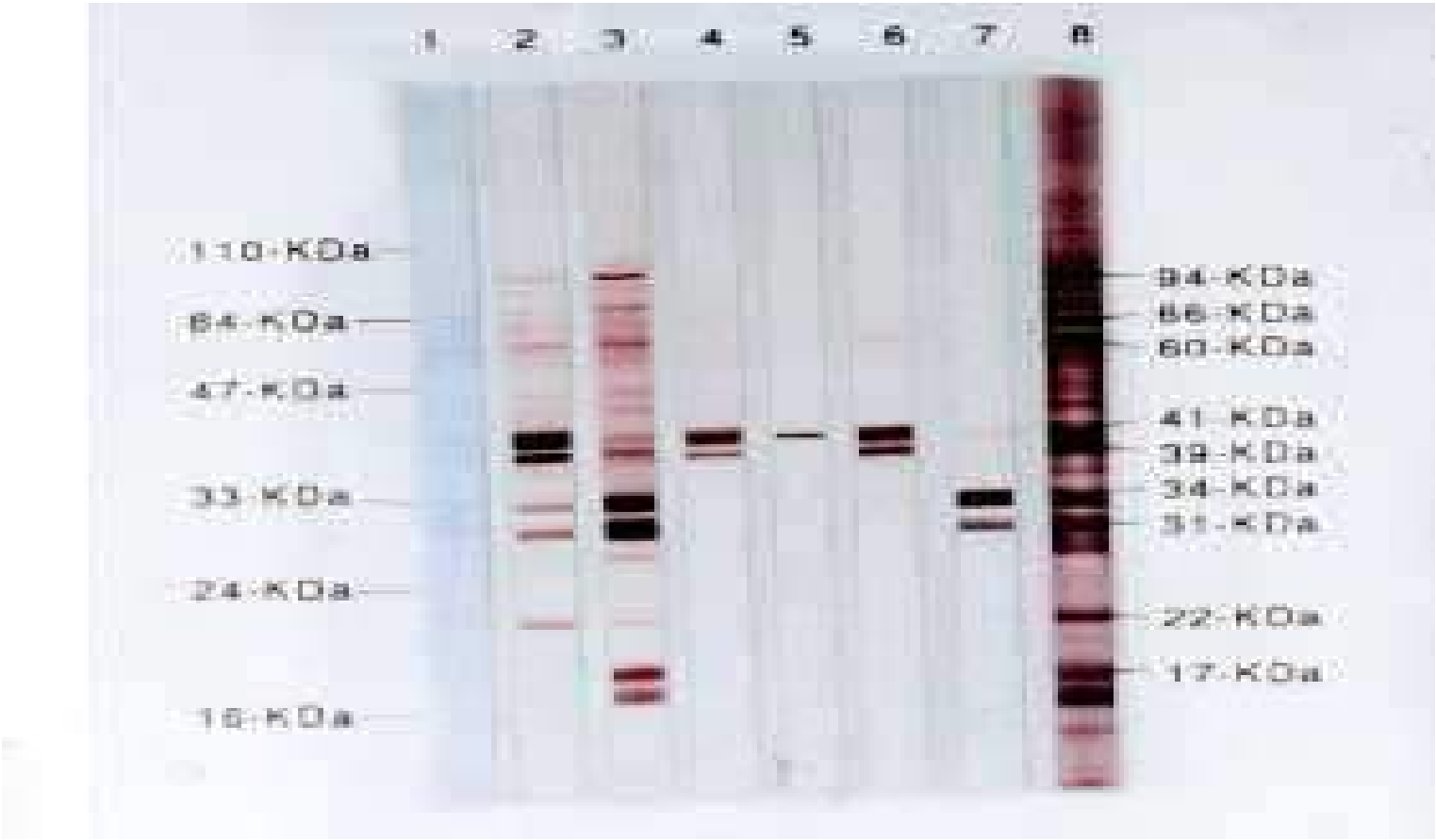
Transfert des protéines sur membrane de nitrocellulose





Étape III

Résultats



Applications

- Confirmation d'un premier test VIH positif en ELISA

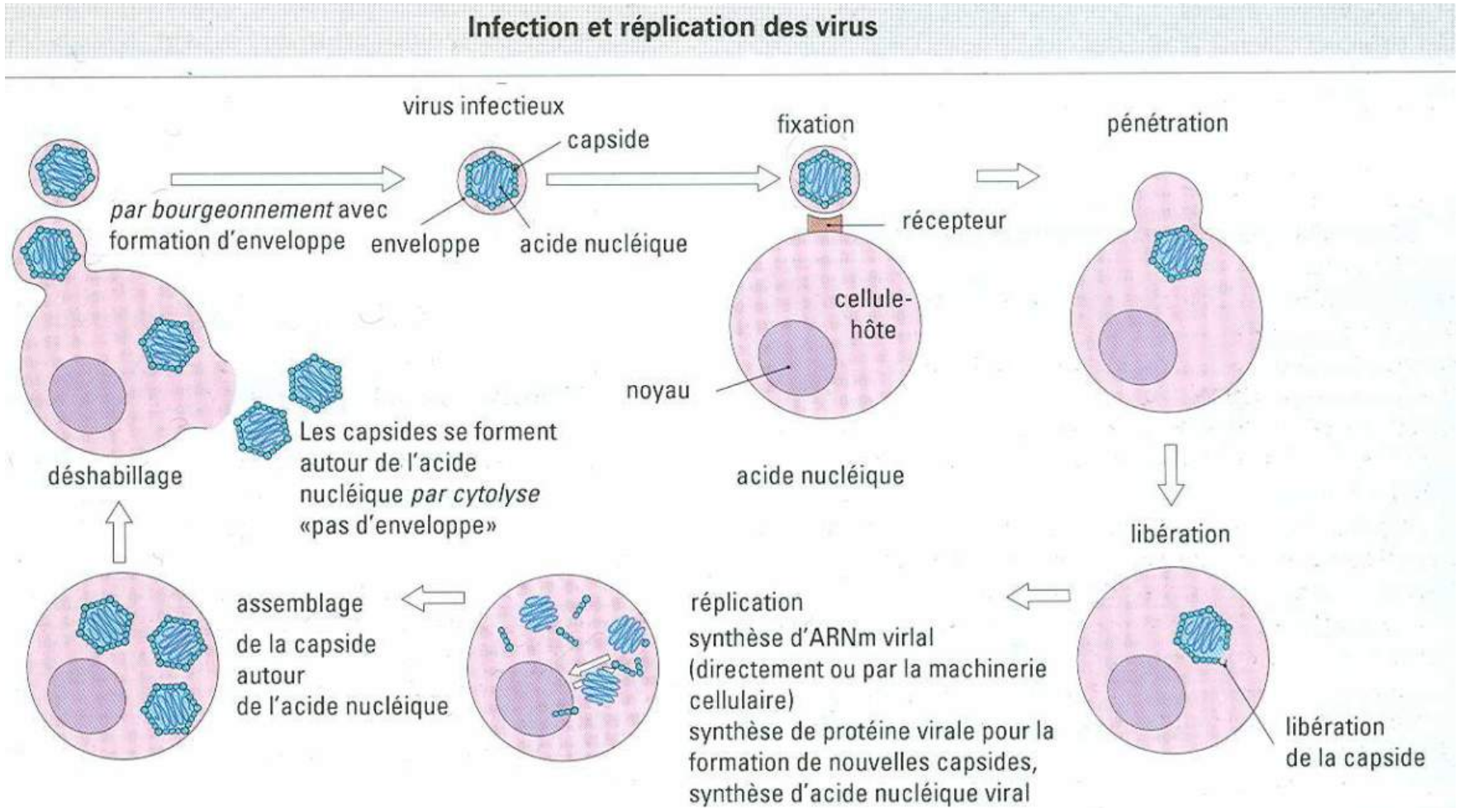
- Identification de certaines protéines cellulaires si l'on dispose d'anticorps spécifiques

- Nombreuses utilisations en recherches fondamentales et médicales

4ème séance

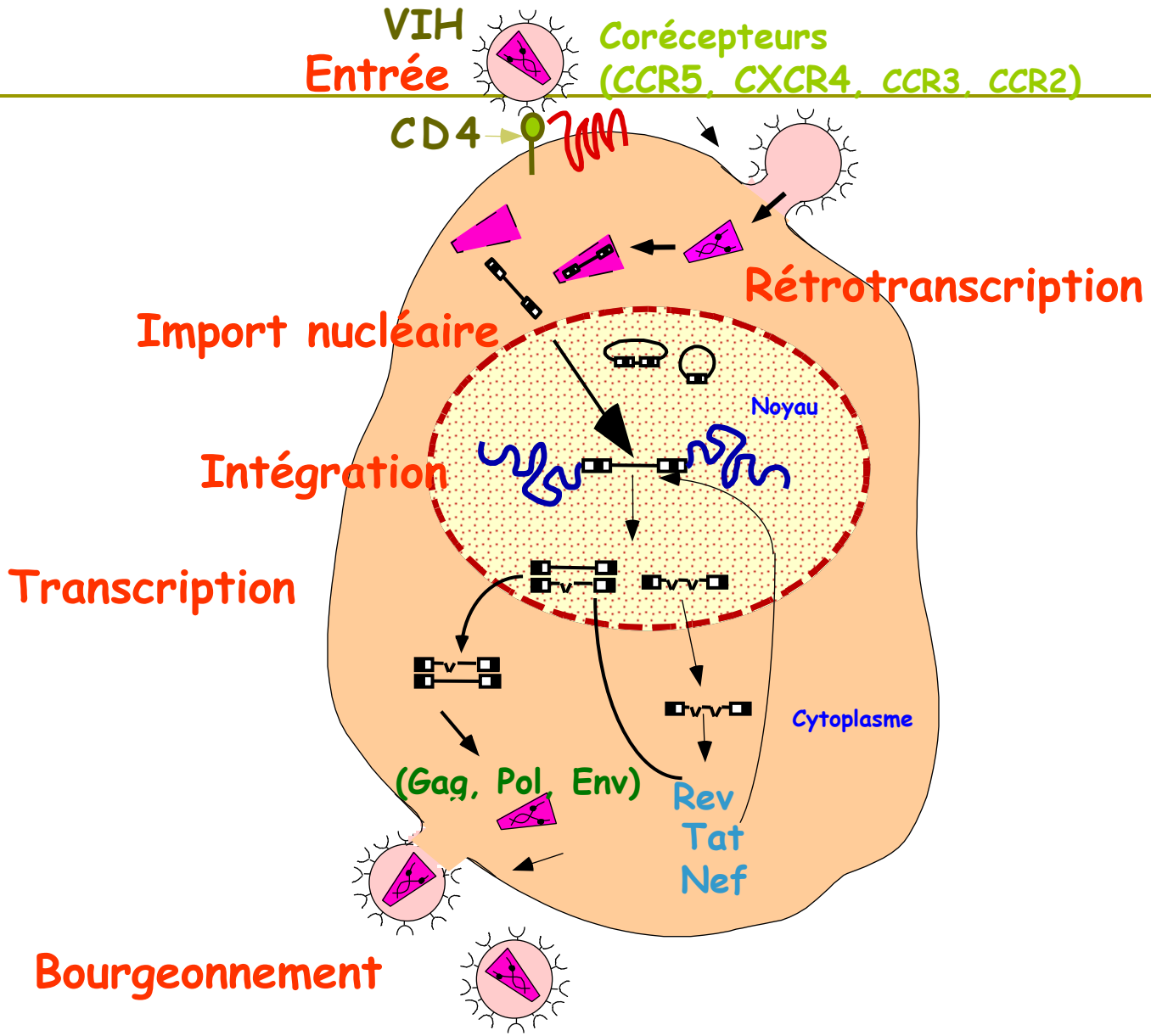
L'Immunité anti-infectieuse

Immunité antivirale



Les virus doivent infecter une cellule hôte pour se répliquer

Cycle de réplication



Récepteurs de virus exprimés par les cellules hôtes

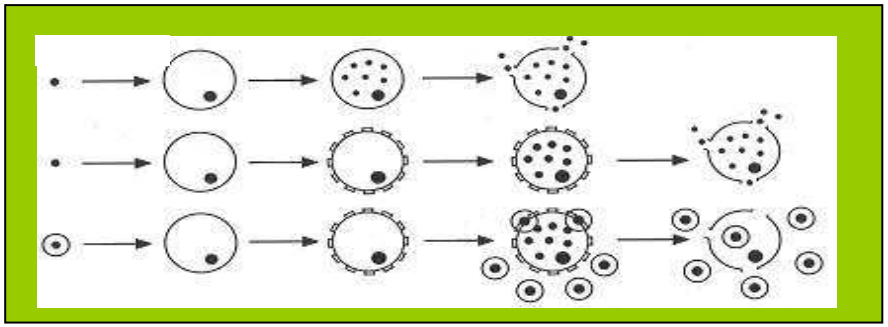
virus	récepteurs	type de cell. infectées
virus de l'immuno-déficience humaine (VIH)	molécule CD4	cellules TH
virus d'Epstein-Barr	récepteur de complément type 2 (CR2, CD21)	cellules B
virus de la grippe (influenza A)	récepteur de la glycophorine	nombreux types cellulaires
virus transmissible de la gastroentérite	aminoepeptidase N CD13	entérocytes
rhinovirus	ICAM-1	nombreux types cell.
virus de la polio	récepteur du virus de la polio (superfamille des Ig)	neurones

Différents types d'infection virale

infection initiale	conséquences	exemples
aiguë	guérison et élimination du virus	virus de la grippe, rotavirus
aiguë	latence (virus non infectieux); de nouveaux virus sont libérés par réactivation	virus varicelle zona, virus *Herpes simplex*
aiguë	persistance avec libération continue ou intermittante	virus de l'hépatite B, virus d'Epstein-Barr
non aiguë	infection lente persistante	maladie de Creutzfeld-Jakob, scrapie

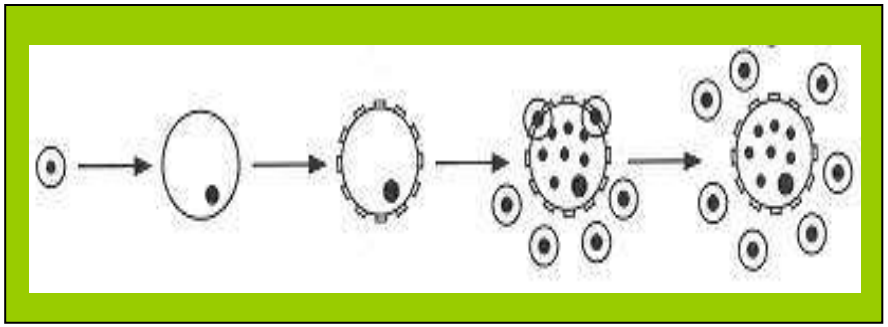
Le système immunitaire est activé lorsque les antigènes apparaissent dans les fluides extracellulaires ou à la surface cellulaire. 3 cas de figures :

Infection cytolytique aigue



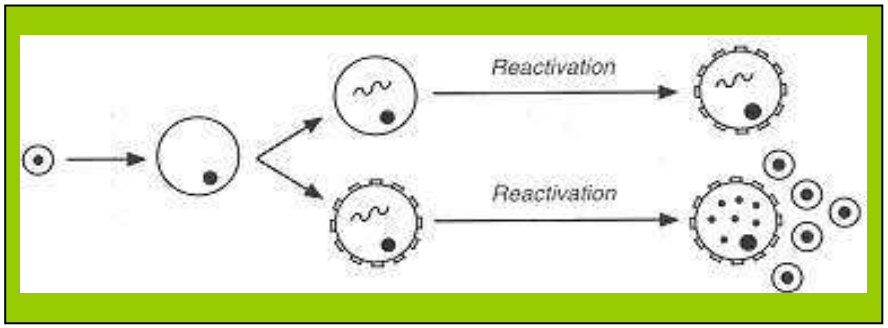
Cellule hôte meurt

Infection persistante



Cellule hôte ne meurt pas

Infection latente



L'infection virale induit une réponse immune selon le mode de propagation et de la localisation virale

Les infections virales de l'immunité sont multiples:

Défense de l'hôte	Temps d'apparition	effecteurs	Cibles
Réponses non spécifiques	Heures	Fièvre Phagocytose Inflammation Activité NK Interféron	Réplication virale Virus Réplication virale Cellules infectées Réplication virale
Immunité à médiation cellulaire	Quelques jours	LT cytotoxiques Macrophages activés Cytokines	Cellules infectées Virus, Cellules infectées Cellules infectées+ immunomodulation
Réponse humorale	Quelques jours à quelques semaines	ADCC AC AC + Complément	Cellules infectées Virus, Cellules infectées Virus, Cellules infectées

Immunité humorale: LB et complément

La réponse Ac réduit la diffusion des virus, son pouvoir infectieux et prévient la réinfection (Ig A)

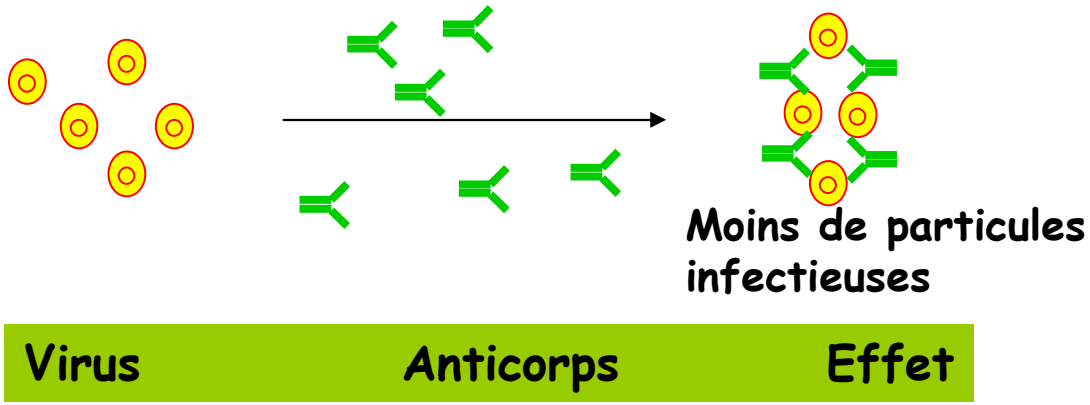
Les Anticorps sont neutralisants

Production d'AC contre n'importe quelle protéine virale surtout les GP

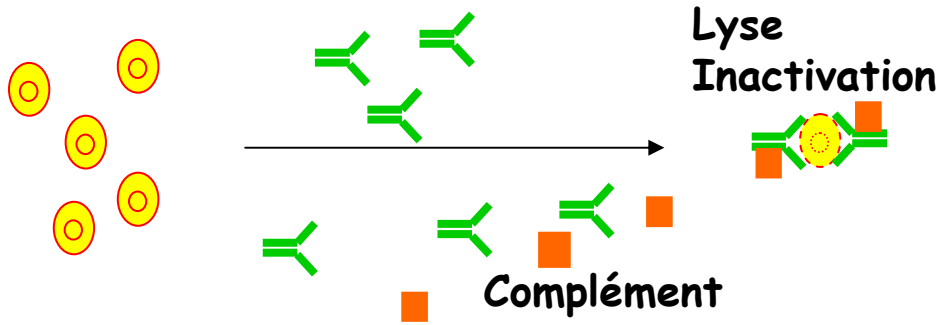
Effets antiviraux des anticorps

cible	agent	méchanismes
virus libre	anticorps seul	bloque la fixation à la cellule bloque l'entrée dans la cellule bloque le déshabillage du virus
	anticorps + complément	désorganis. de l'envelop. virale blocage du récepteur du virus
cell. infectées par un virus	anticorps + complément	lyse des cellules infectées opsonisation du virus ou des cellules en vue de la phagocytose
	anticorps lié aux cell. infectées	cytotoxicité cellulaire dépendant d'anticorps par cellules NK, macrophages et neutrophiles

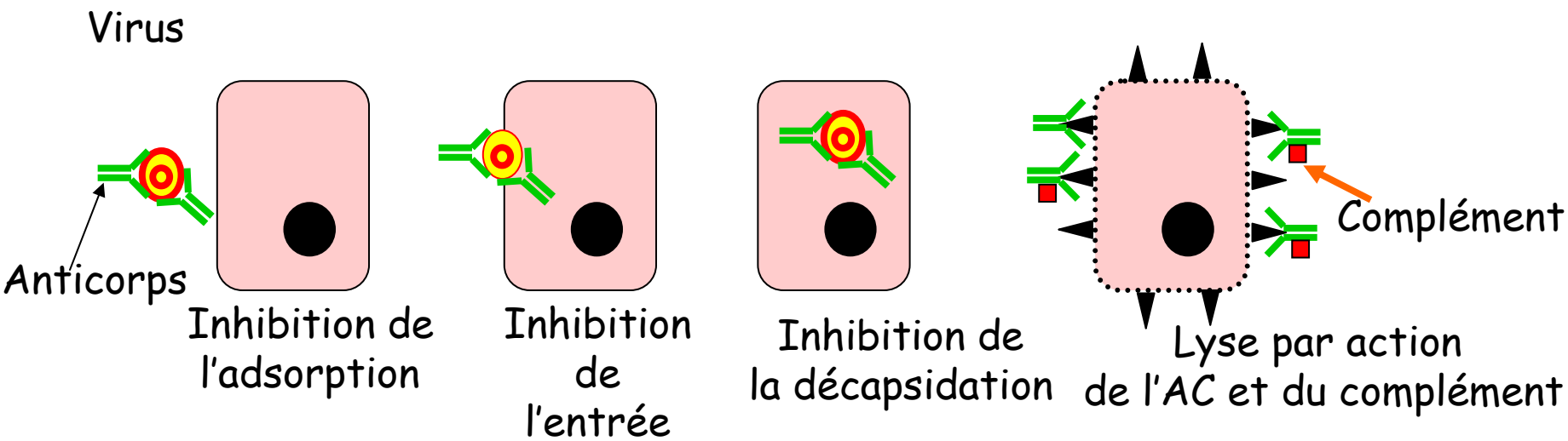
1- Neutralisation des particules virales par agrégation



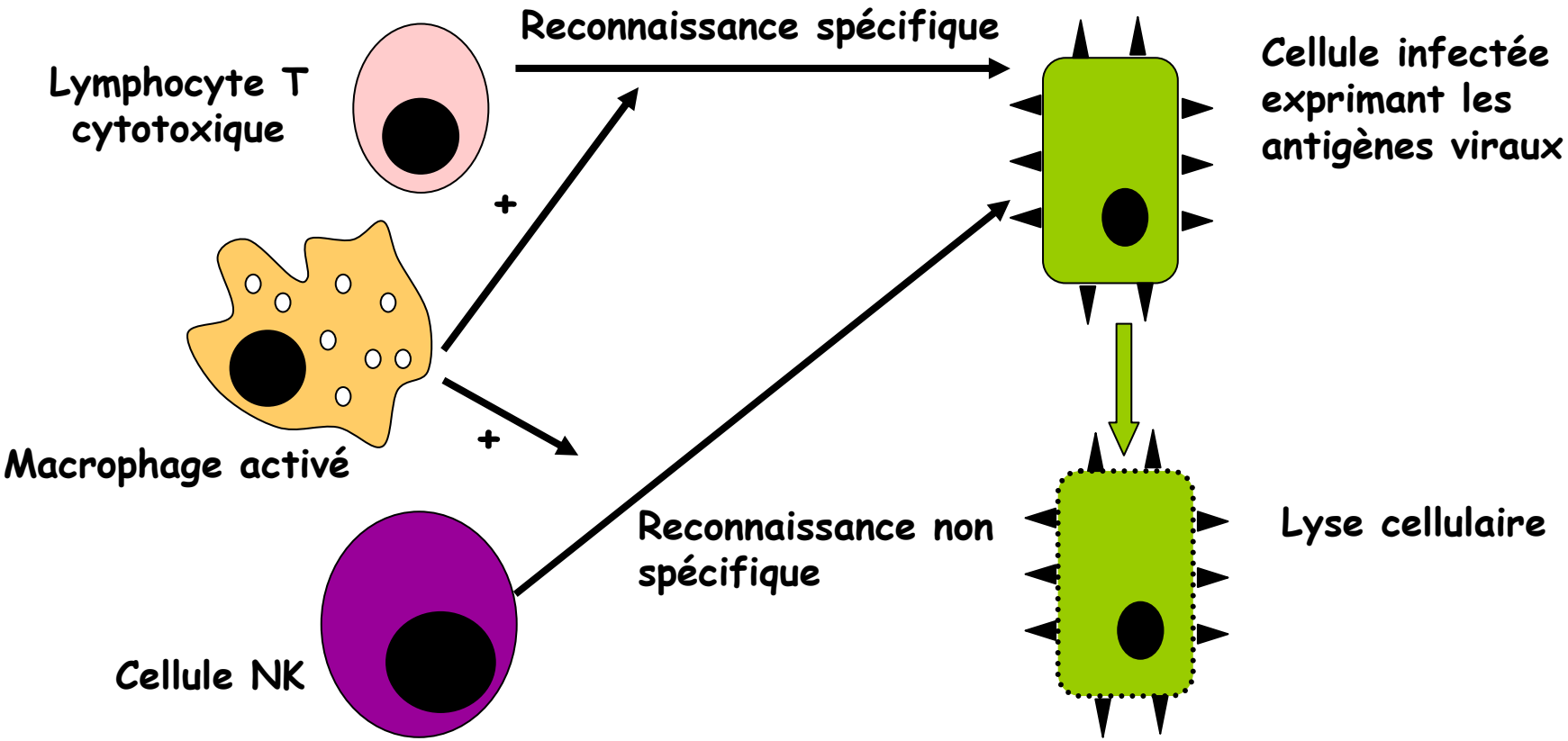
2- Neutralisation des particules virales amplifiée par le complément



3- Neutralisation de l'infection des cellules par le virus

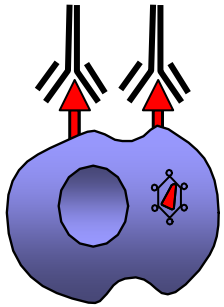


Immunité cellulaire: LT ,ADCC, macrophages et NK

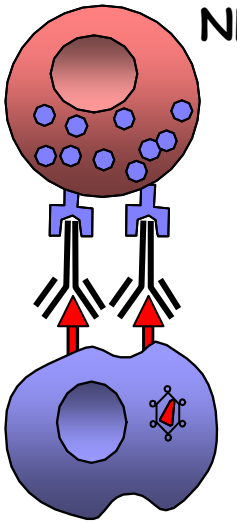


Lyse des cellules infectées par les effecteurs cytotoxiques

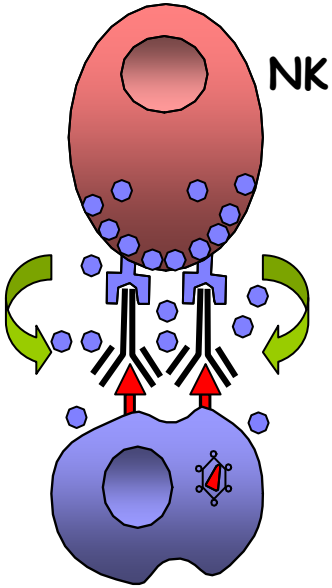
ADCC



L'anticorps se lie à la surface des cellules cibles

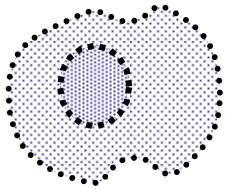


Le recepteur Fc des NK Reconnait l'Ac lié

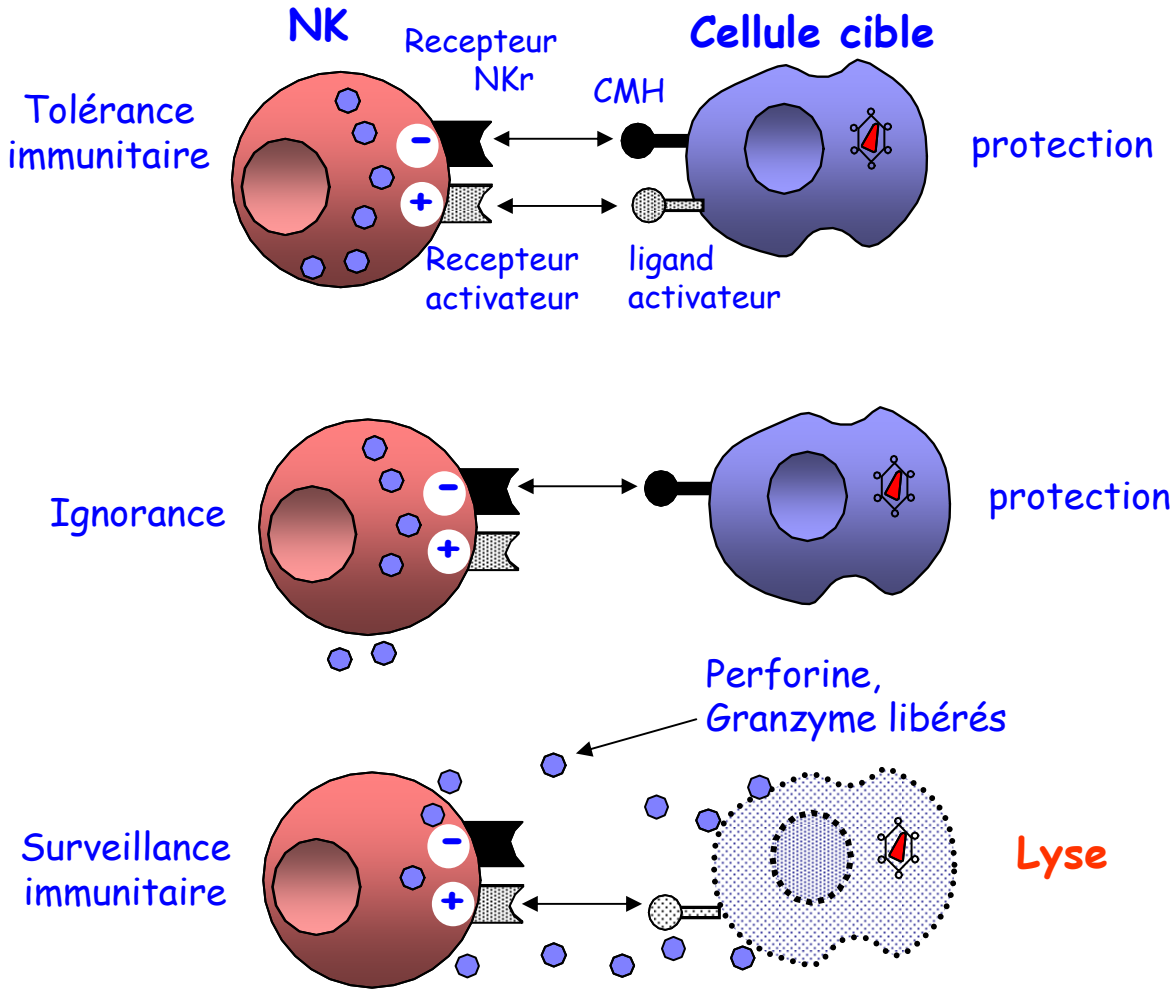


Perforine, Granzyme libérés

La cellule NK est activée elle tue la cellule cible



La cellule cible est lysée

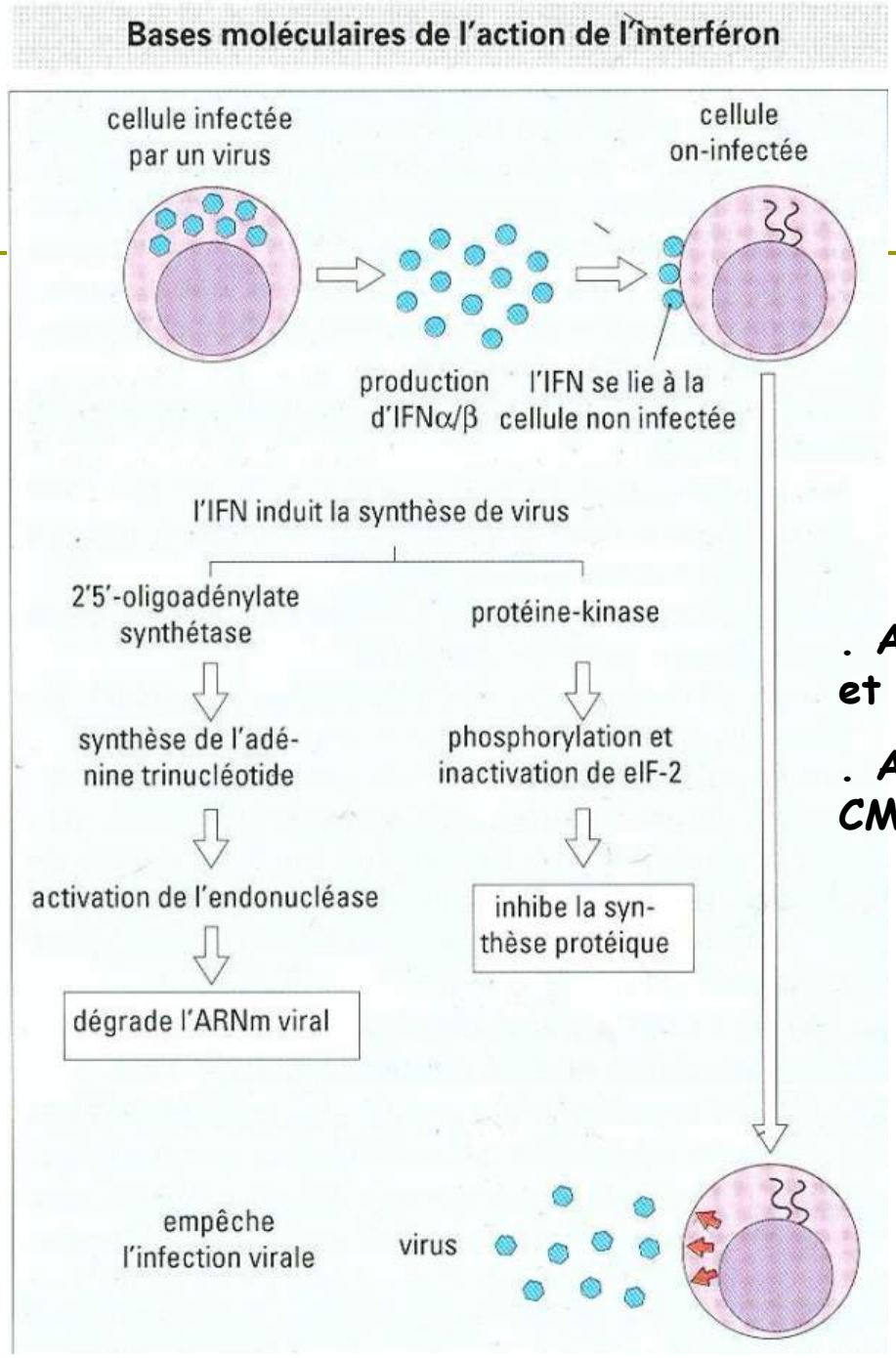

NK
Recepteur NKr
Cellule cible
CMH
Tolérance immunitaire
protection
Recepteur activateur
ligand activateur
Ignorance
protection
Perforine, Granzyme libérés
Surveillance immunitaire
Lyse

IFN α et β

Imm Nat.

. Activation des gènes de la PAV

. Interférence avec toutes les étapes du cycle viral



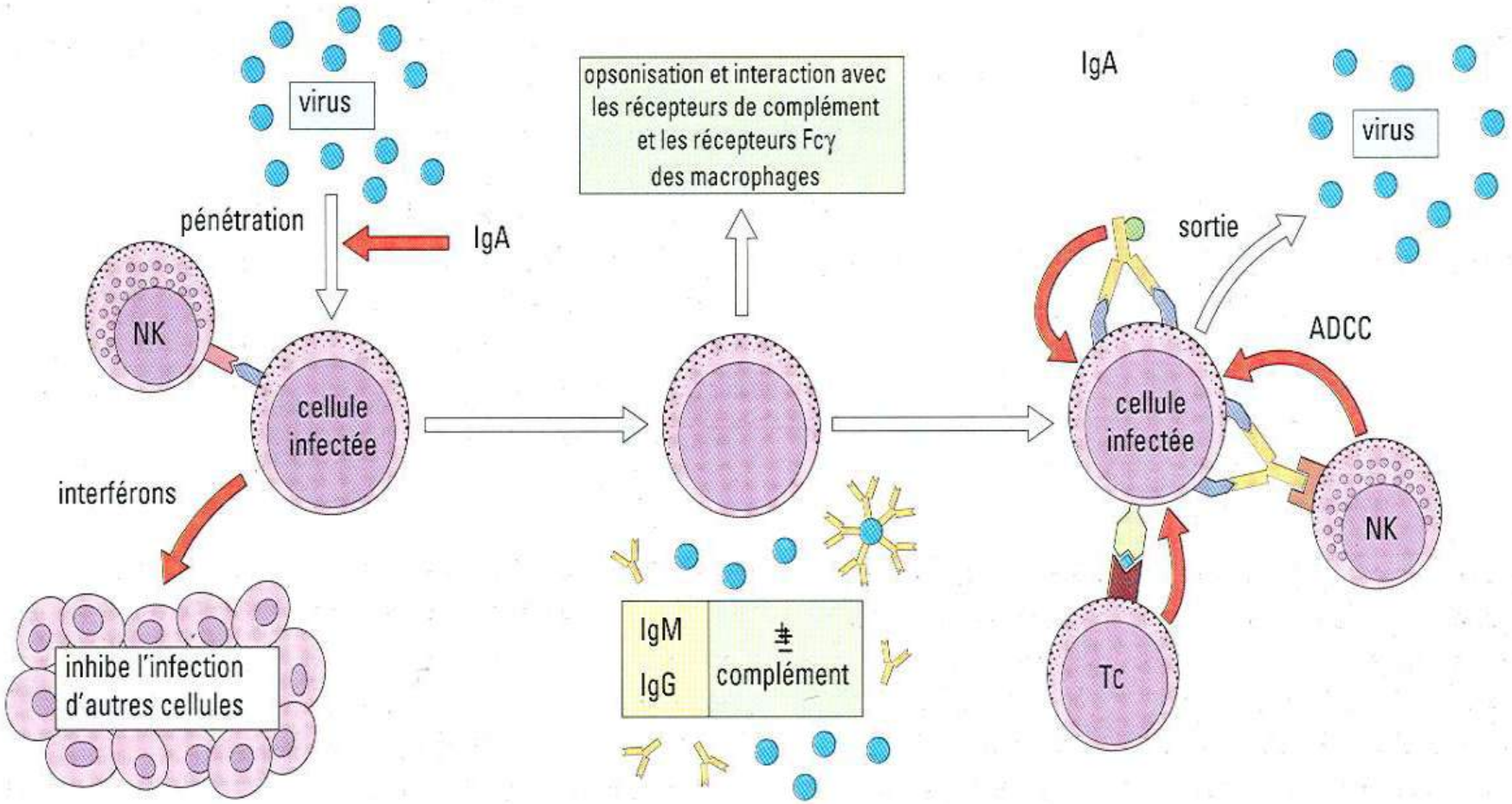
IFN γ

Imm. Adap.

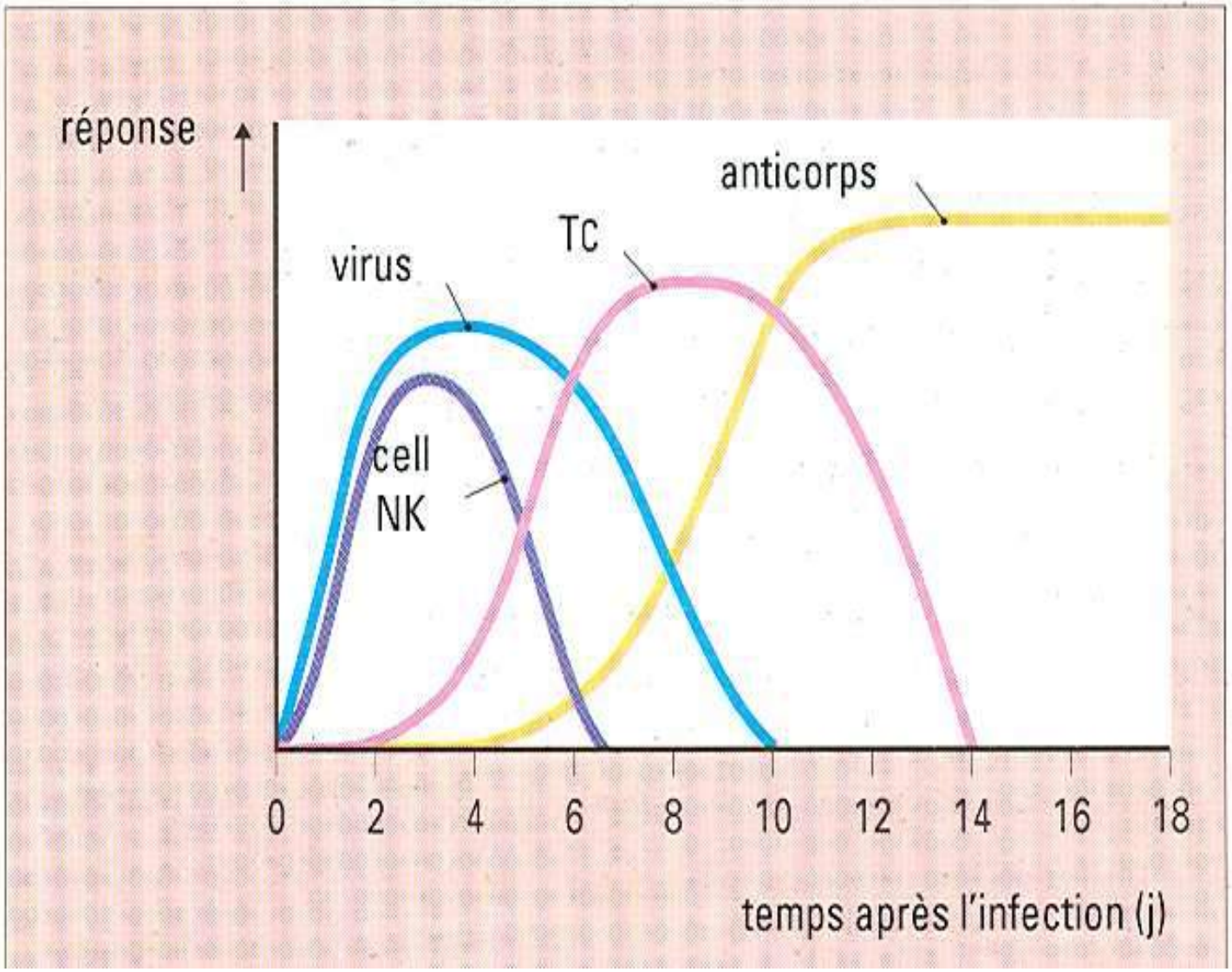
. Active macrophages et NK

. Augmente expression CMH I et II

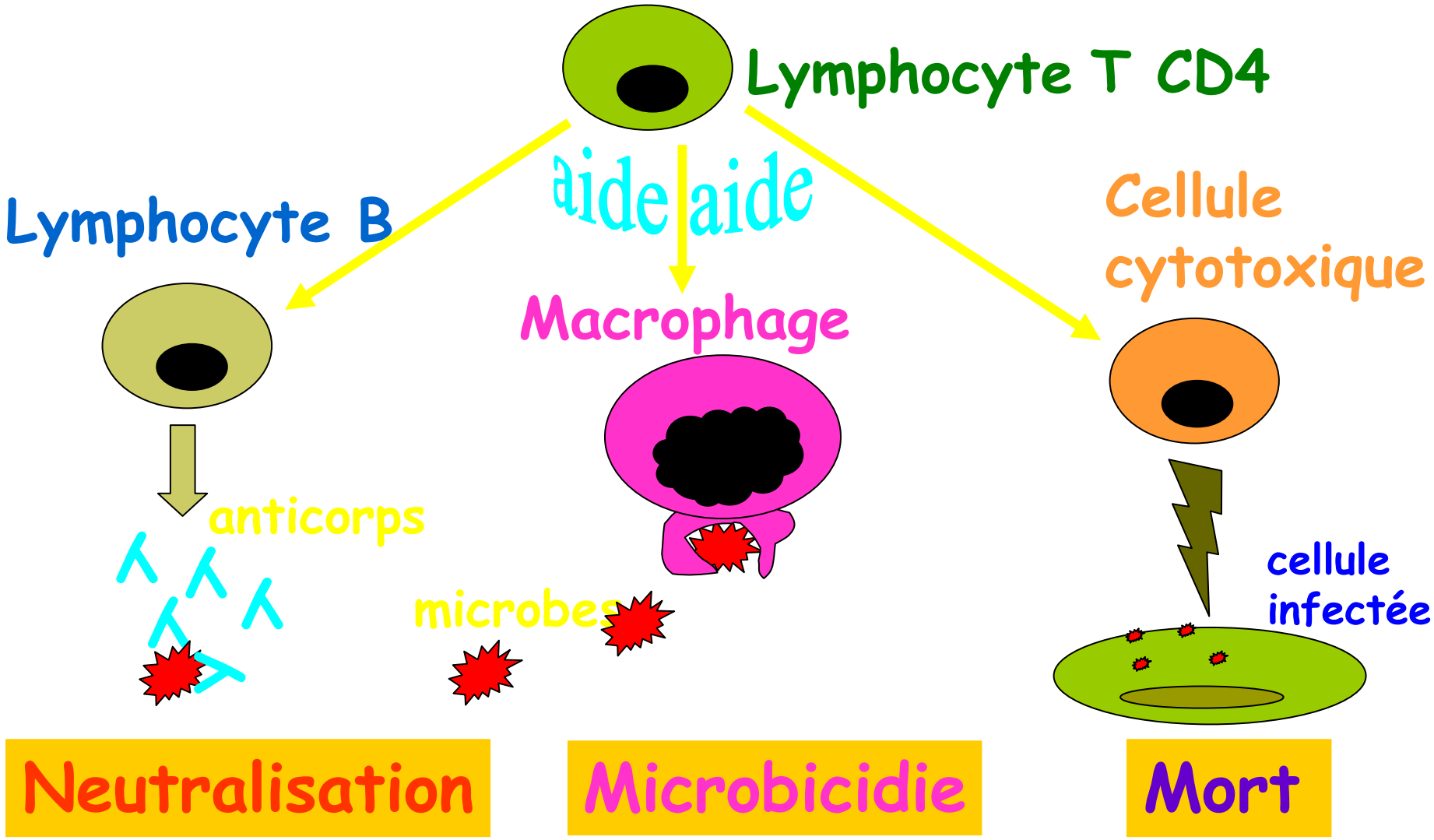
Défenses contre les infections virales

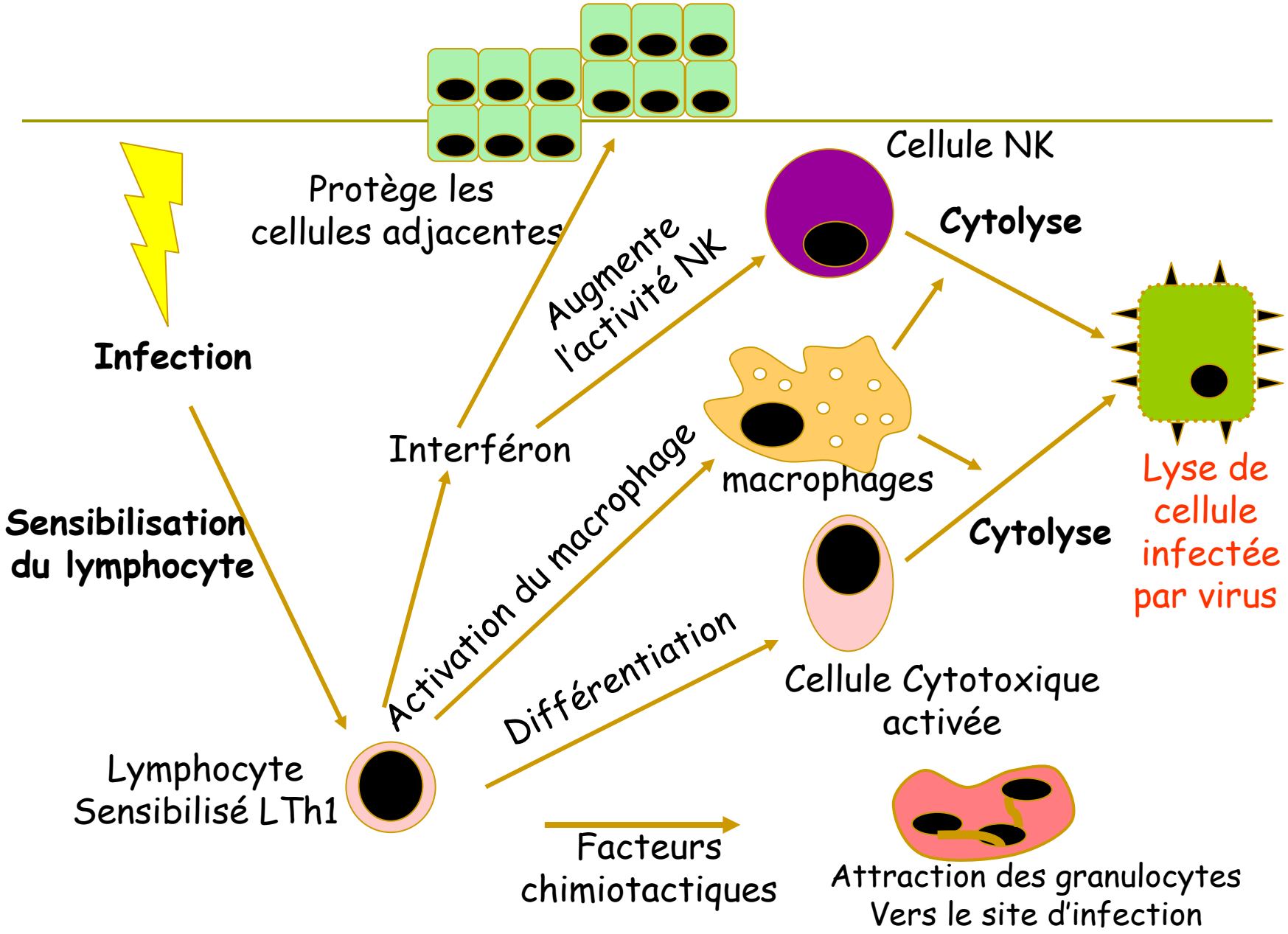


Réponse à une infection virale aiguë typique



Acteurs cellulaires de la défense antivirale




Protège les
cellules adjacentes
Cellule NK
Cytolyse
Augmente
l'activité NK
Infection
Interféron
macrophages
Lyse de
cellule
infectée
par virus
Sensibilisation
du lymphocyte
Activation du macrophage
Cytolyse
Différentiation
Cellule Cytotoxique
activée
Lymphocyte
Sensibilisé LTh1
Facteurs
chimiotactiques
Attraction des granulocytes
Vers le site d'infection

Stratégies d'échappement des virus

- **Variation antigénique** (Influenza, VIH: Ac neutralisants inefficaces contre nouvelles souches)

- **Non accessibilité de l'enveloppe virale aux anticorps neutralisants** (Glycosylation)

- **Interférence avec l'action du Complément et blocage de l'activité Ac** (CMV et HSV codent pour des GP similaires aux RFcIg)

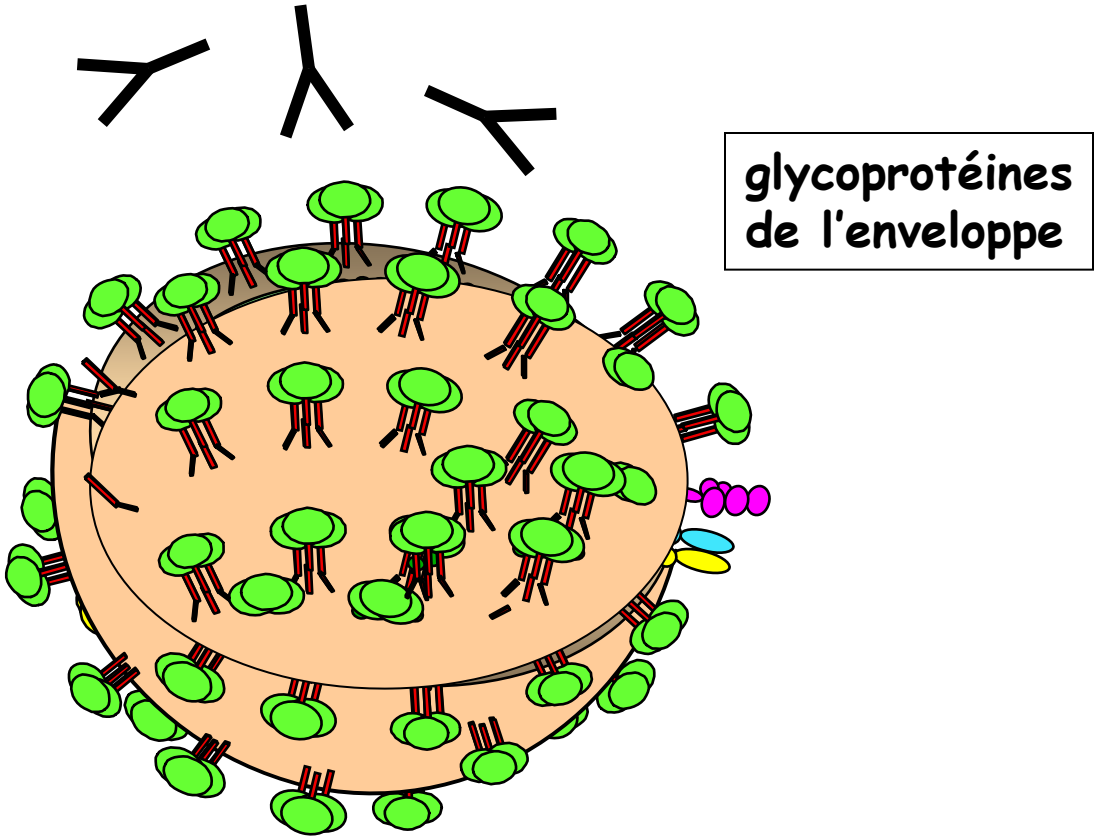
- **Régulation négative du CMH** (Adénovirus et CMV codent protéines inhibant le transport des classe I à la surface cellulaire)

- **Destruction des cellules immunitaires** (VIH, …;)

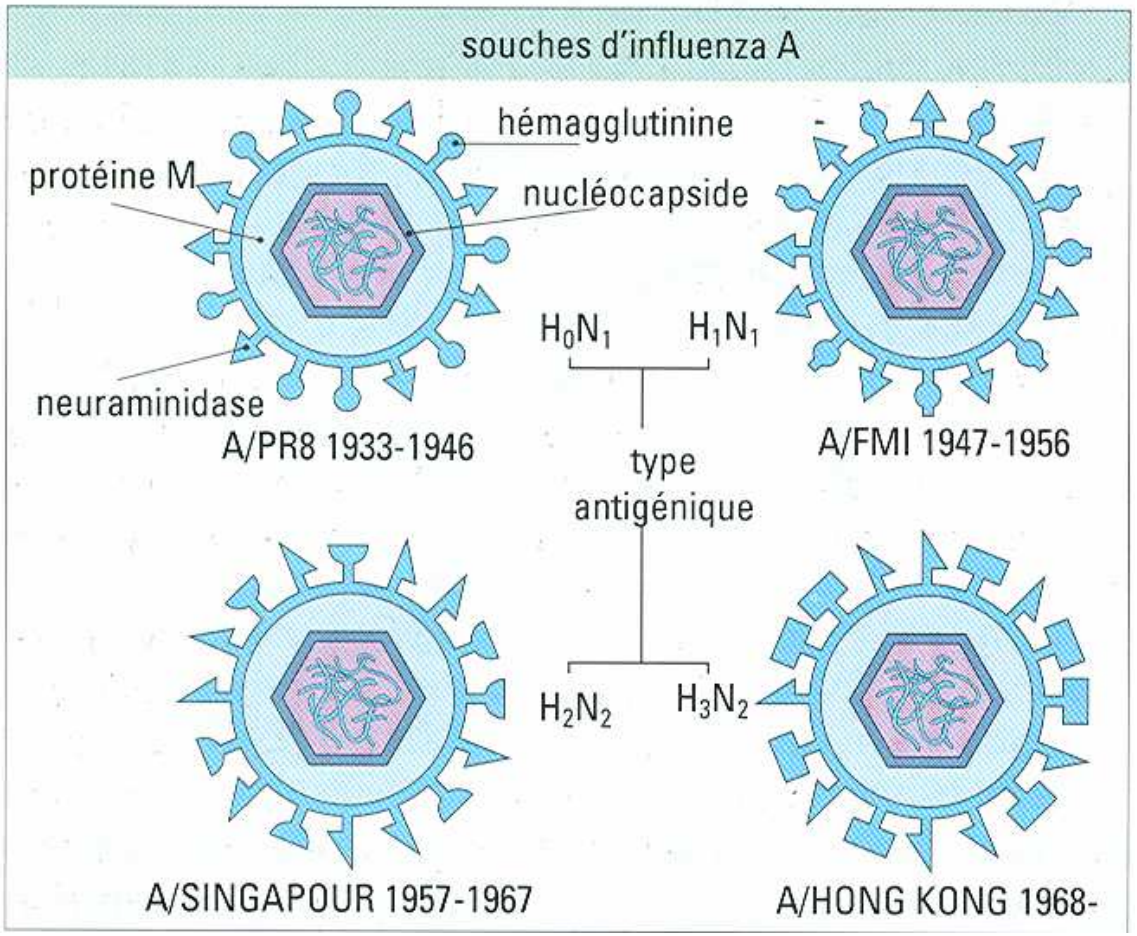
- **Perturbation de l'activité des cytokines** (EBV codent des protéines analogues aux cytokines)

- **Latence et réactivation**

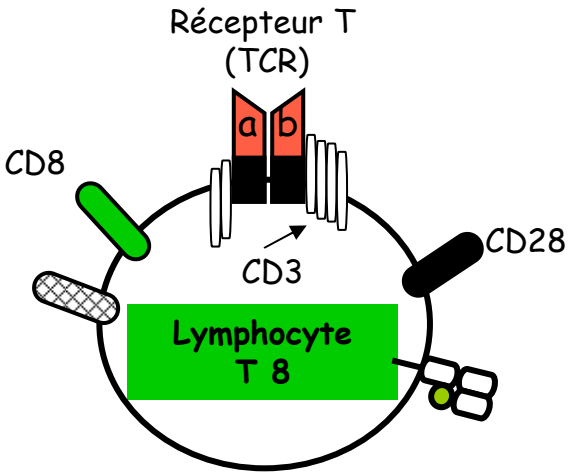
Non accessibilité des glycoprotéines aux anticorps neutralisants et variabilité

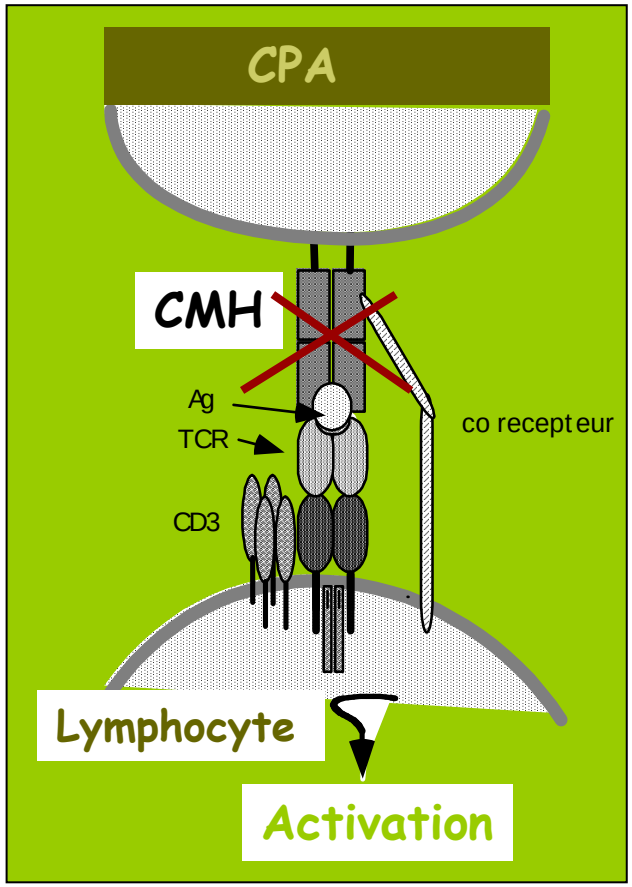


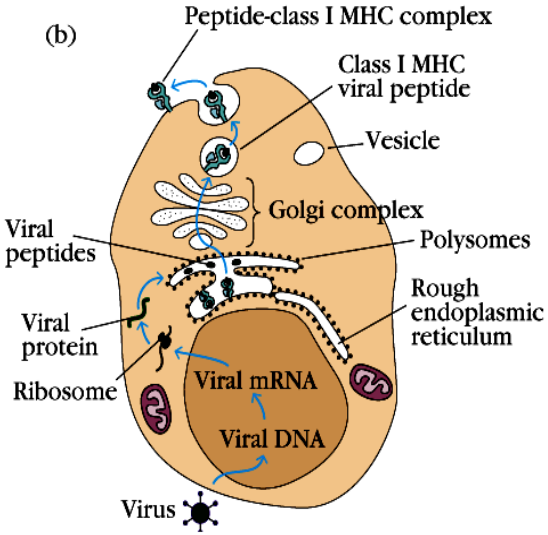
Évolution moléculaire des virus de la grippe



Régulation négative de l 'expression du CMH



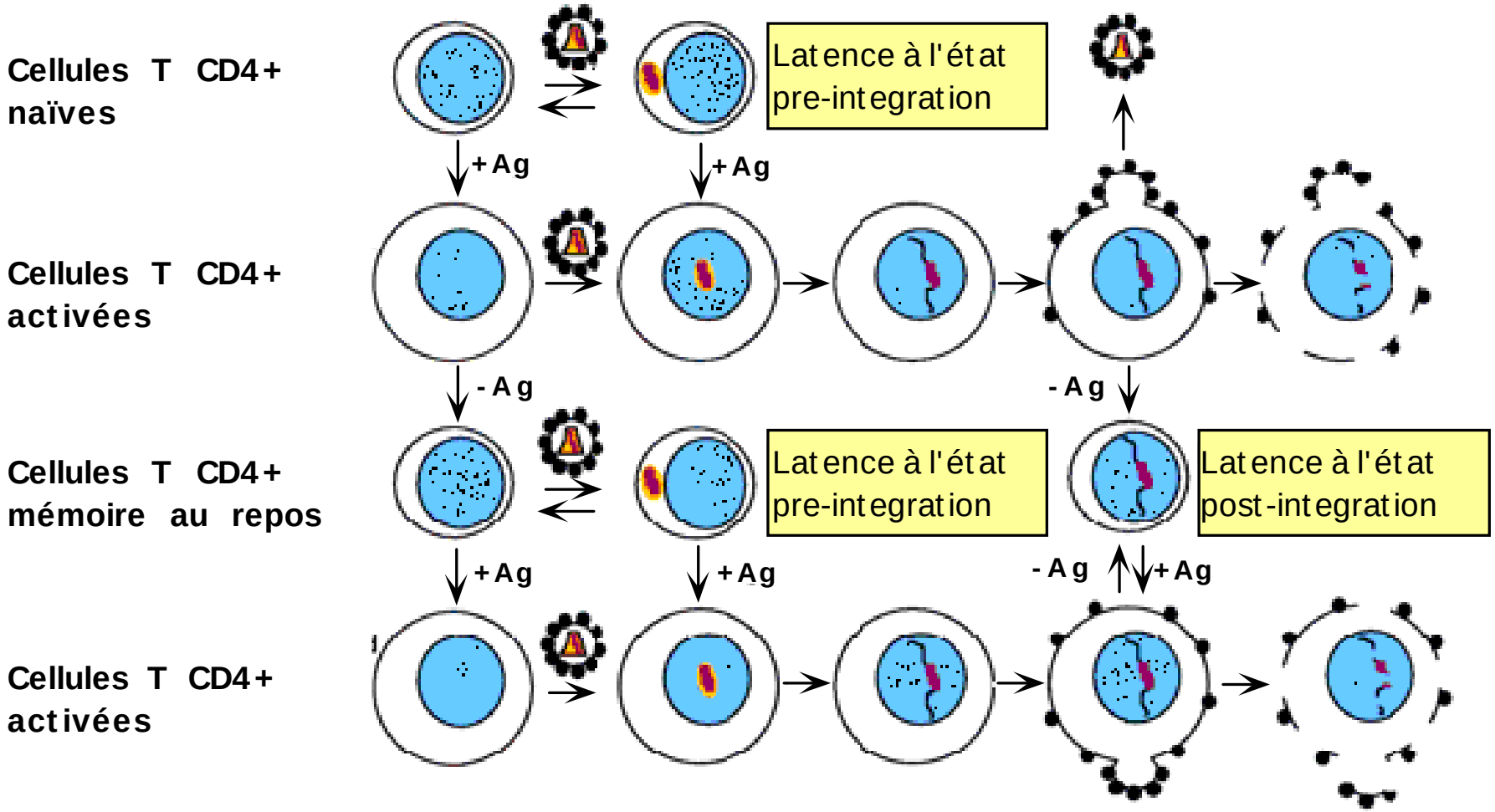




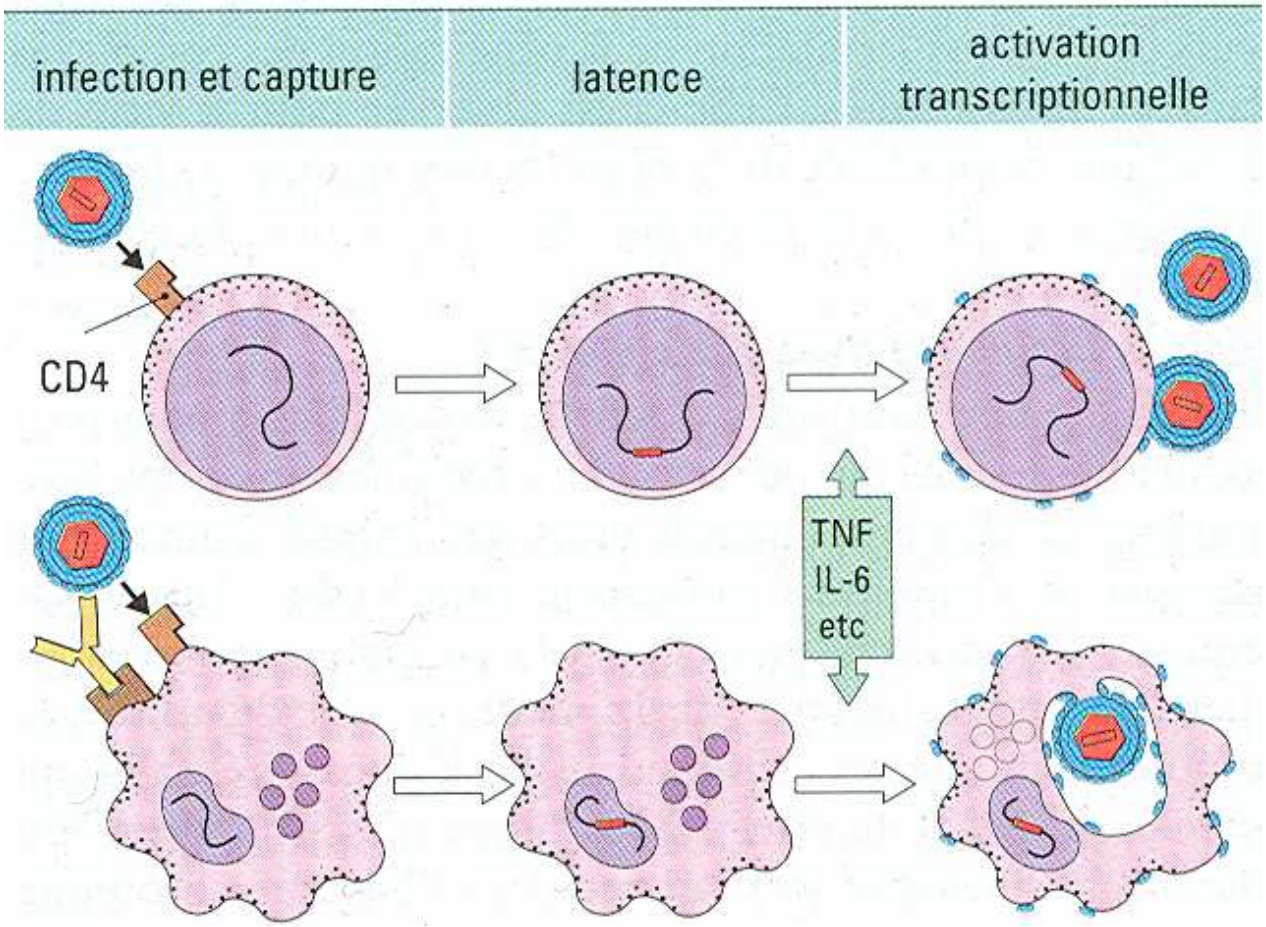
Infection des cellules immunocompétentes par des virus

lymphocytes B	virus d'Epstein-Barr virus herpès γ murin virus de la maladie infectieuse de la bourse
lymphocytes T	HTLV-1, HTLV-2 VIH rougeole virus herpès Saimiri virus herpès humain 6
macrophages	virus du Visna VIH virus de la lactate déhydrogénase CMV

Latence et réactivation



Infection des lymphocytes et des macrophages par le VIH



Immunopathologie associée aux Virus

Formation des complexes immuns

Lésions tissulaires cérébrales (LT anti-VCML)

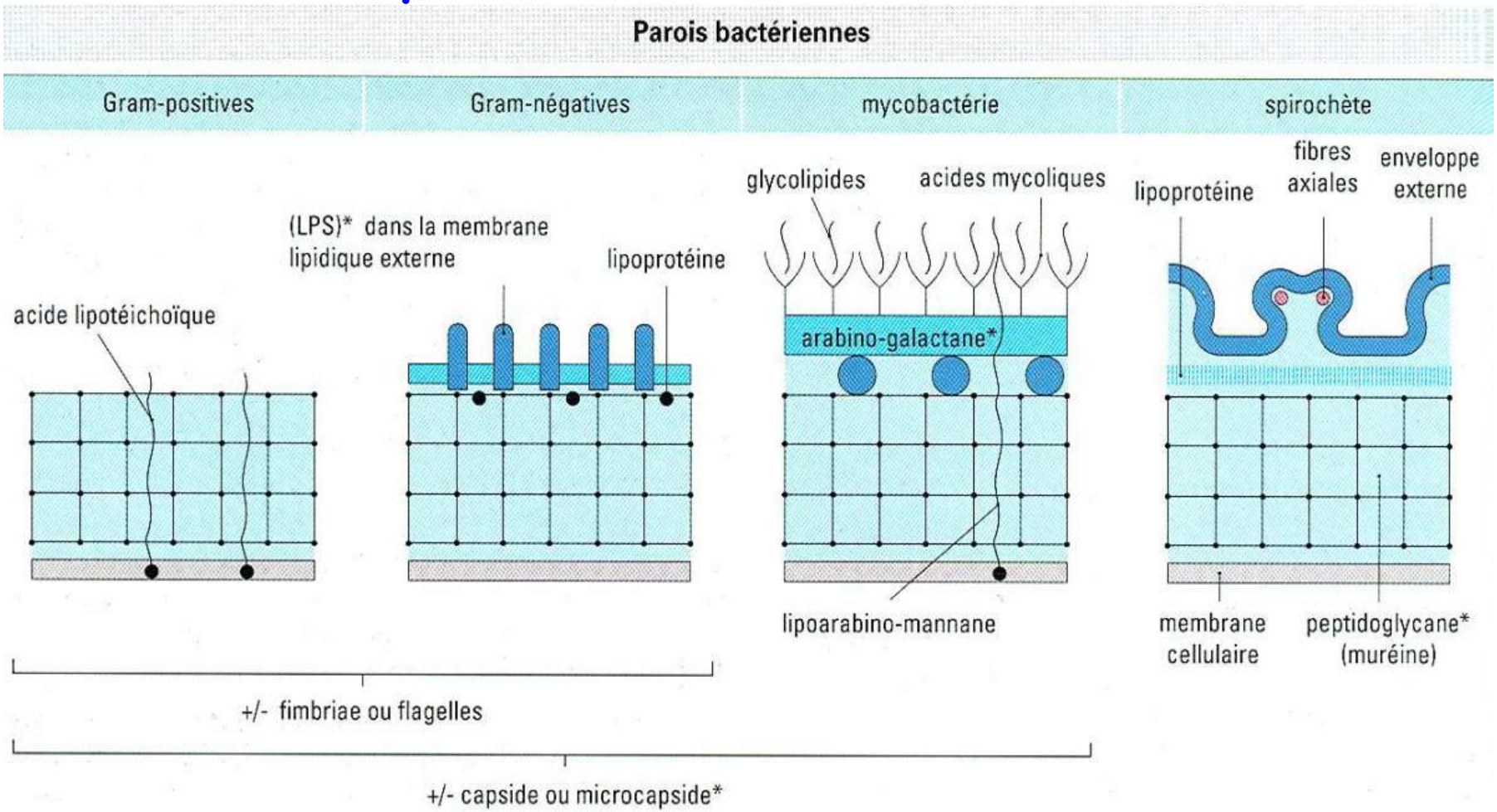
Maladies autoimmunes

L'immunité antibactérienne

Les mécanismes de défense contre les bactéries dépendent de:

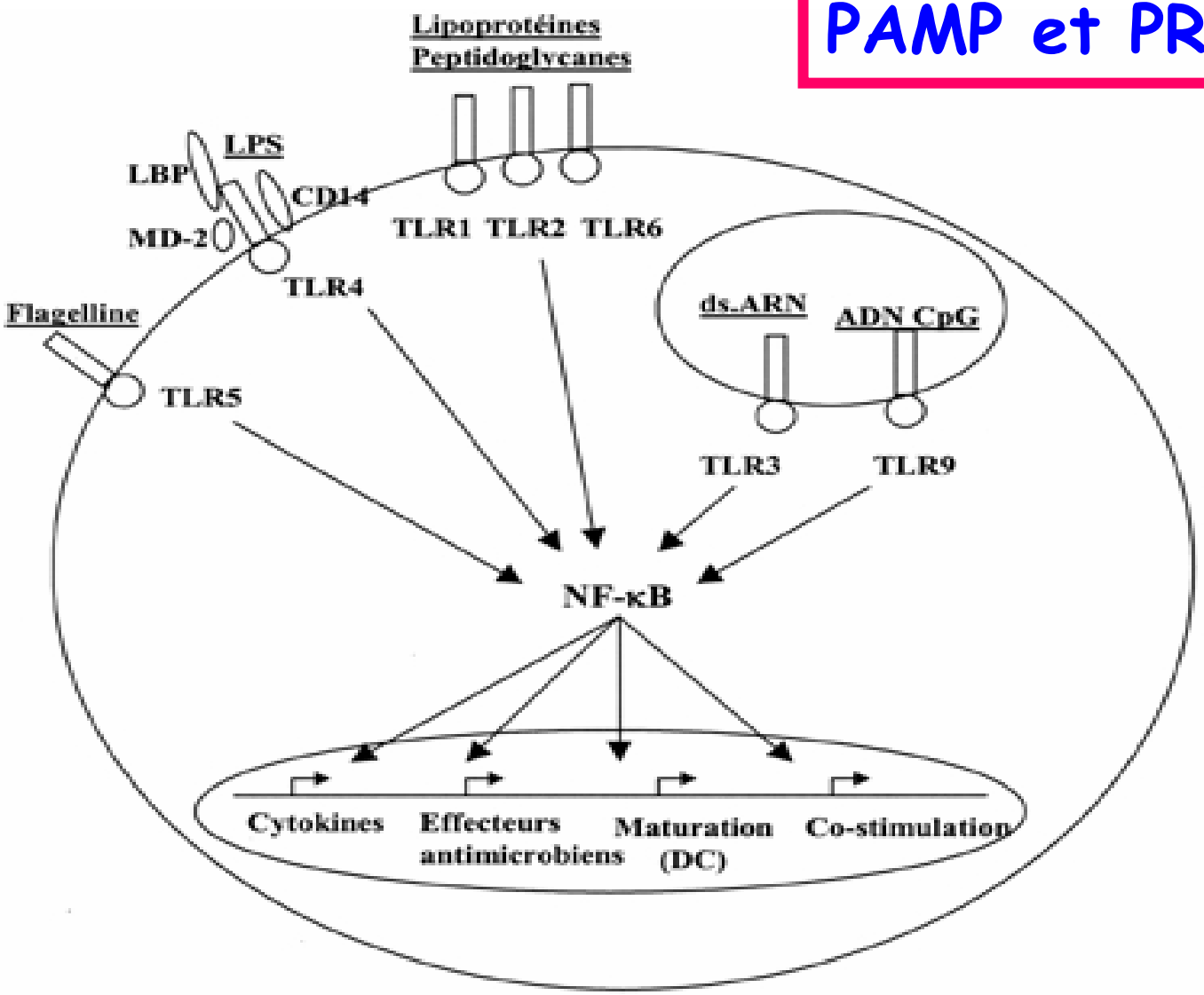
- la structure de la bactérie (paroi),
- son mécanisme de pathogénicité,
- type de réponse immunitaire qu'ils sont susceptibles d'induire

Structures des parois bactériennes



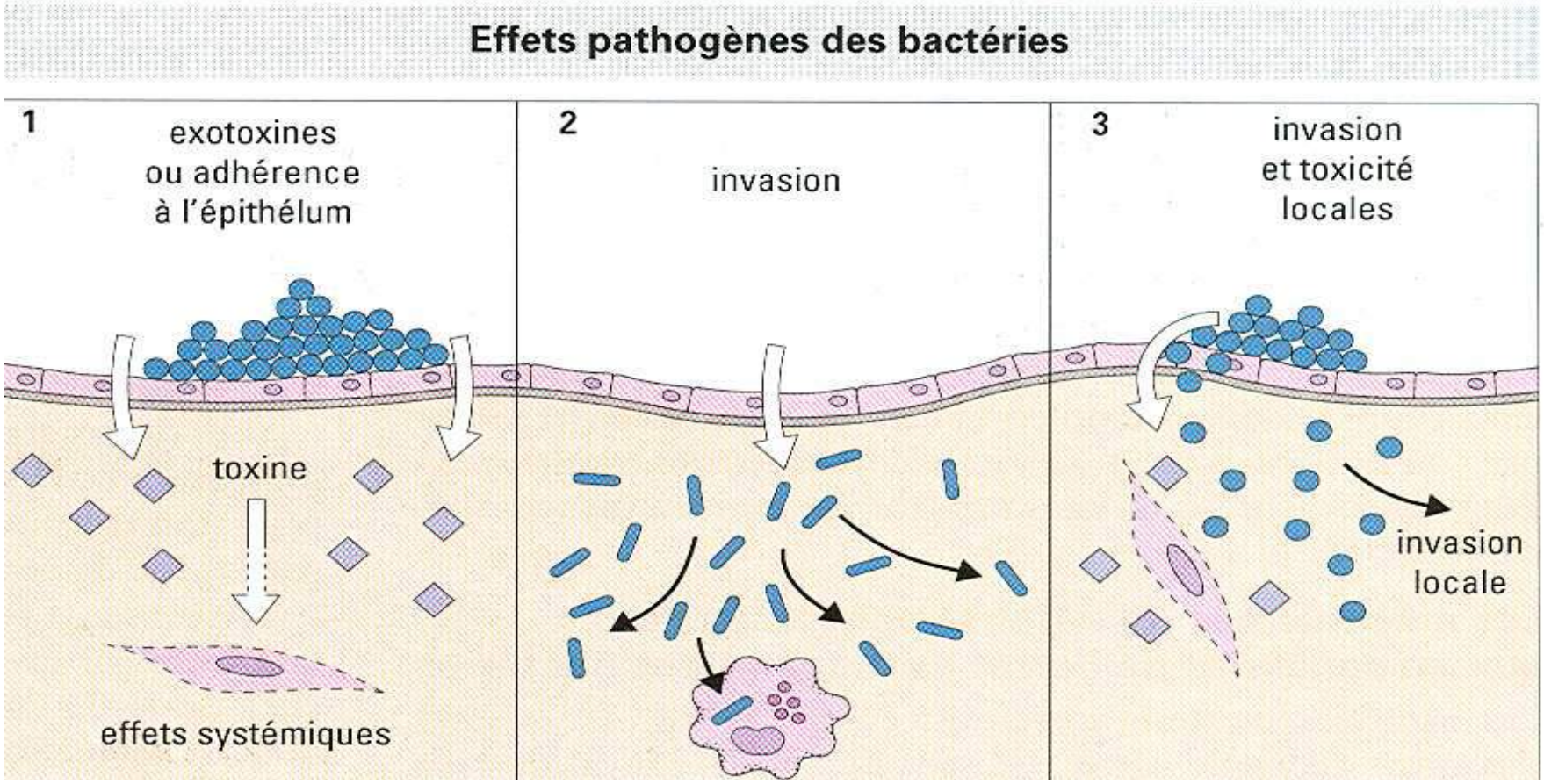
La double couche lipidique externe des bactéries Gram- peut être sensible à la lyse par le Complément et par certaines cellules cytotoxiques. La destruction des autres types de bactéries nécessite la phagocytose, car le fait qu'elle soient recouvertes d'une capsule protectrice contenant sucres et protéines empêche l'activation de la voie alterne du Complément. Elles constituent néanmoins des cibles pour les Ac.

PAMP et PRR



Les membres dela famille des TLRs reconnaissent des patterns microbiens et participent à l'activation des réponses immunitaires innées et adaptées.

Les mécanismes de défense sont adaptés aux mécanismes de l'effet pathogène des bactéries



Les premières lignes de défense antibactérienne sont contrôlées par des mécanismes qui n'impliquent pas la reconnaissance des antigènes

Barrières anatomiques

Barrières physicochimiques

Barrières écologiques

La seconde ligne de défense antibactérienne repose sur la reconnaissance des structures communes à différentes bactéries

Immunité naturelle

. Activation du complément

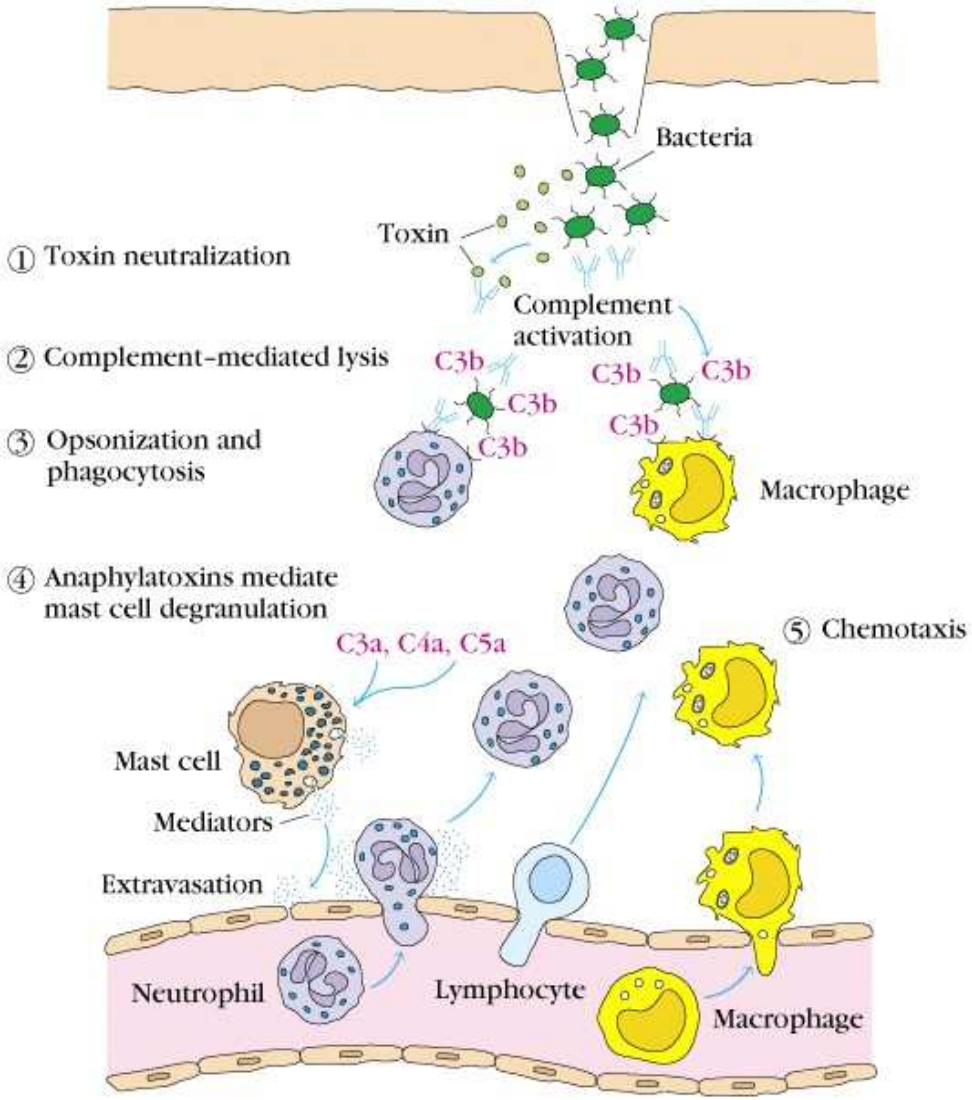
. Chimiotactisme

. Sécrétion des cytokines par les macrophages

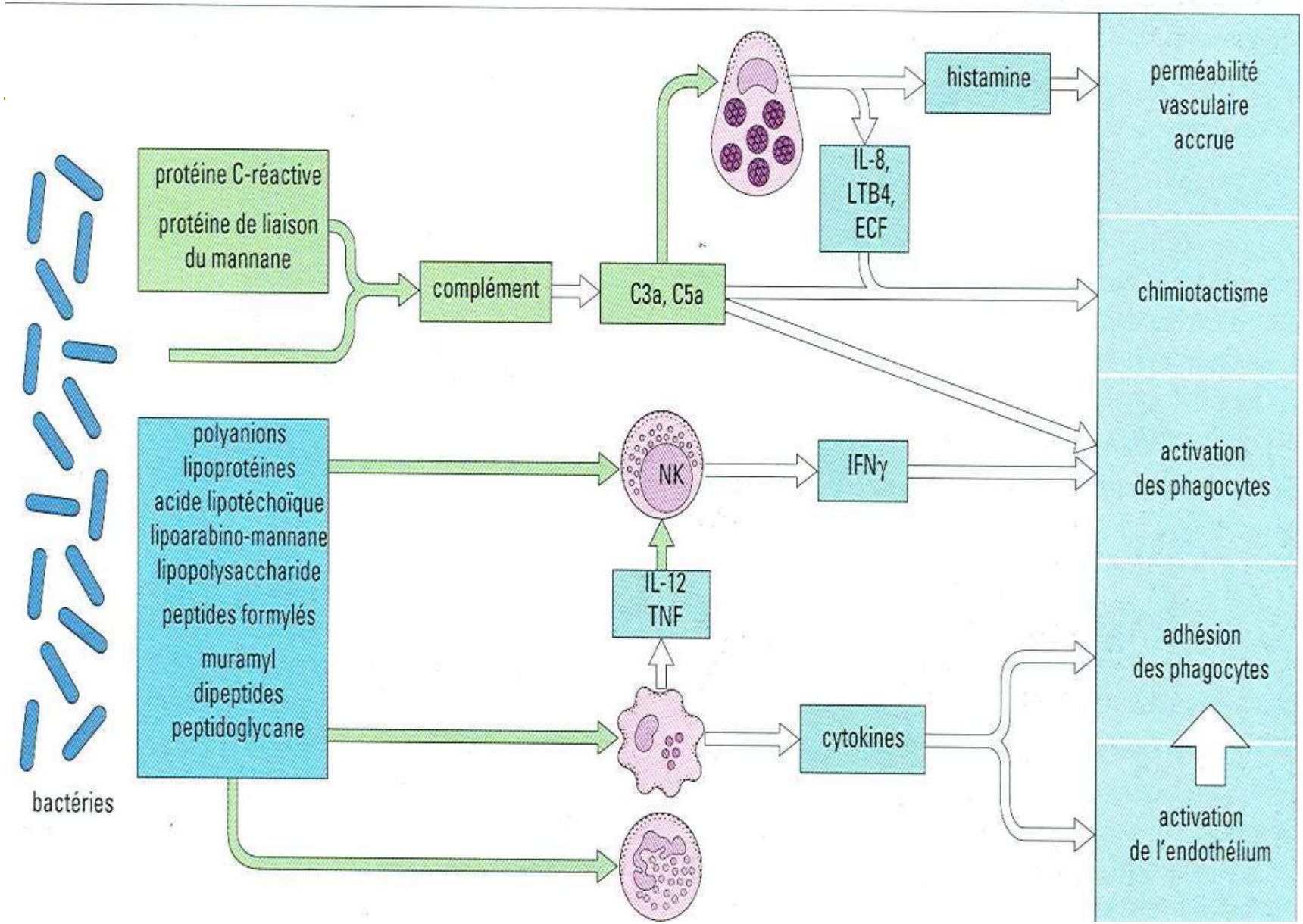
TNF, IL-1, IL12….

. Phagocytose et bactéricidie)

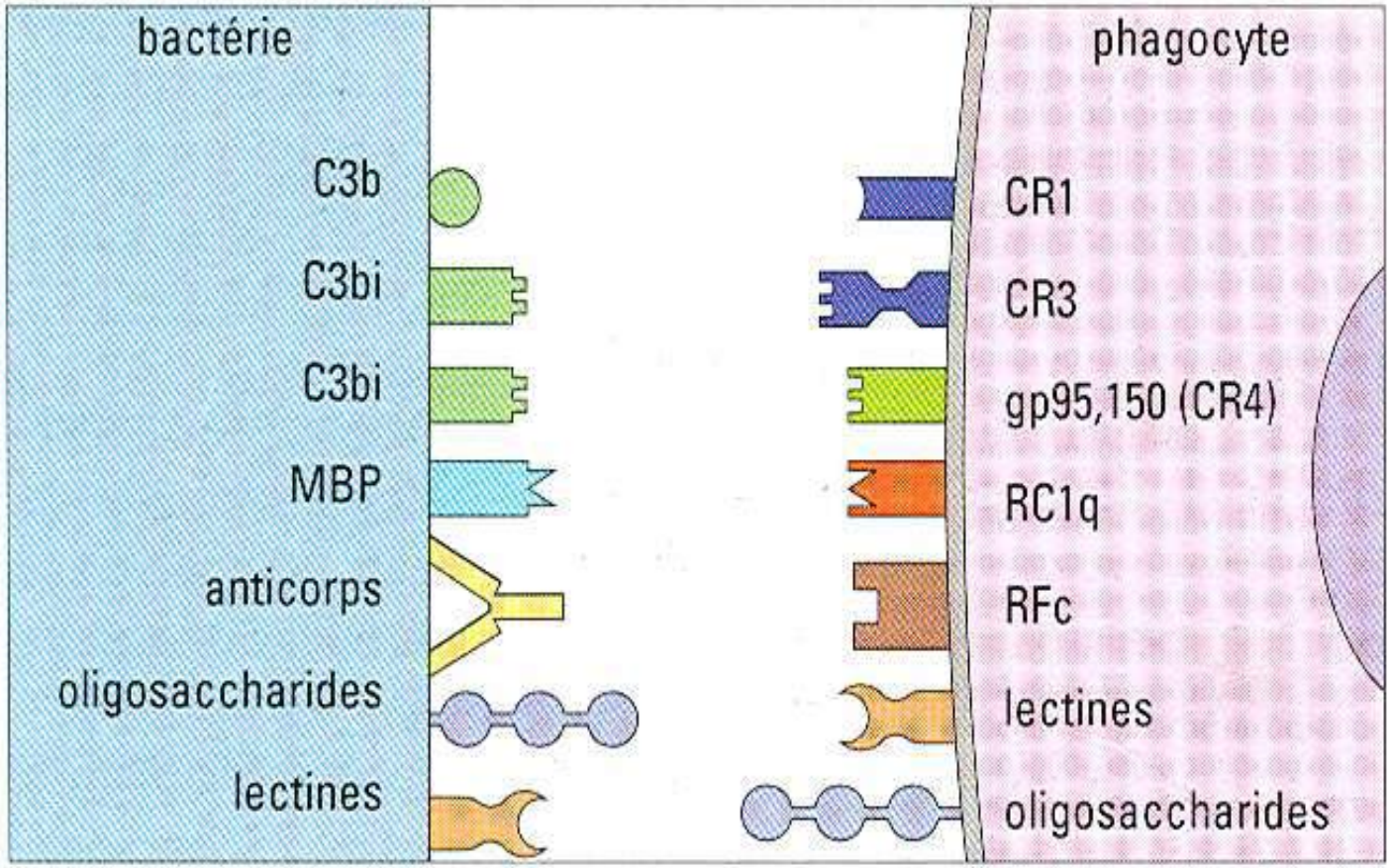
. Cellules NK, INFγ



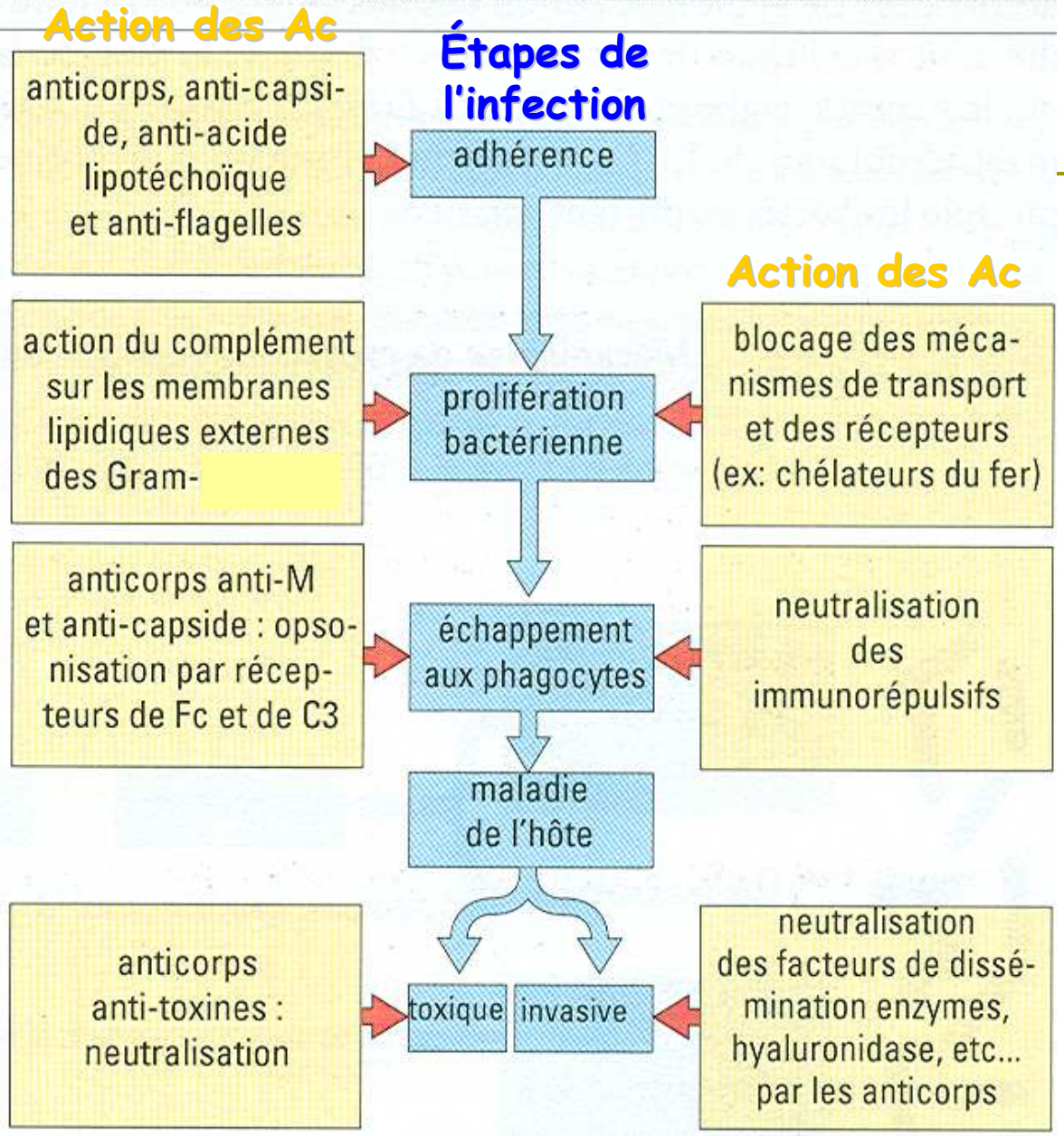
Mécanismes de protection indépendants des cellules T et B spécifiques d'antigène



Molécules d'interaction entre bactéries et phagocytes

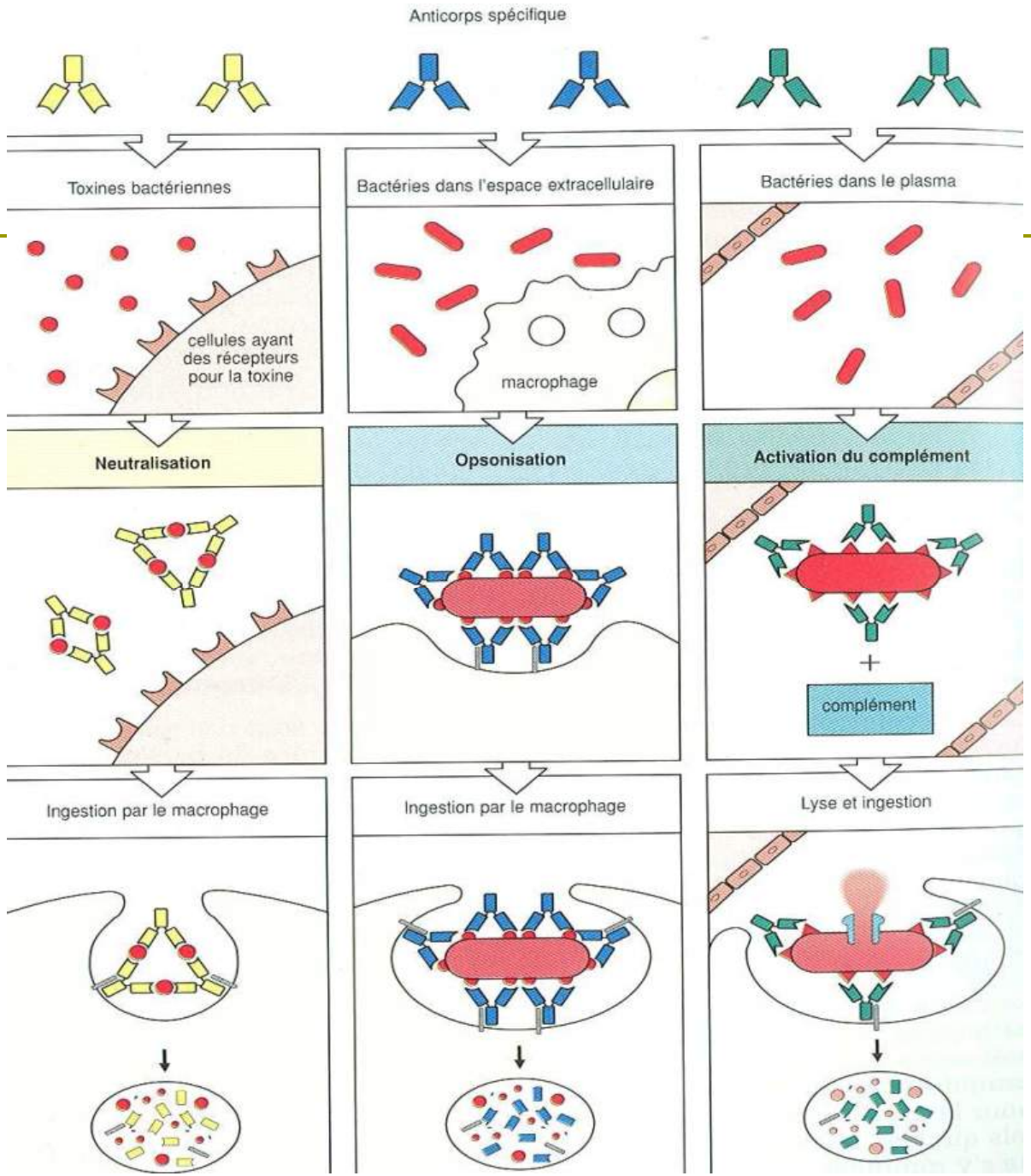


Mécanismes de protection par les anticorps antibactériens

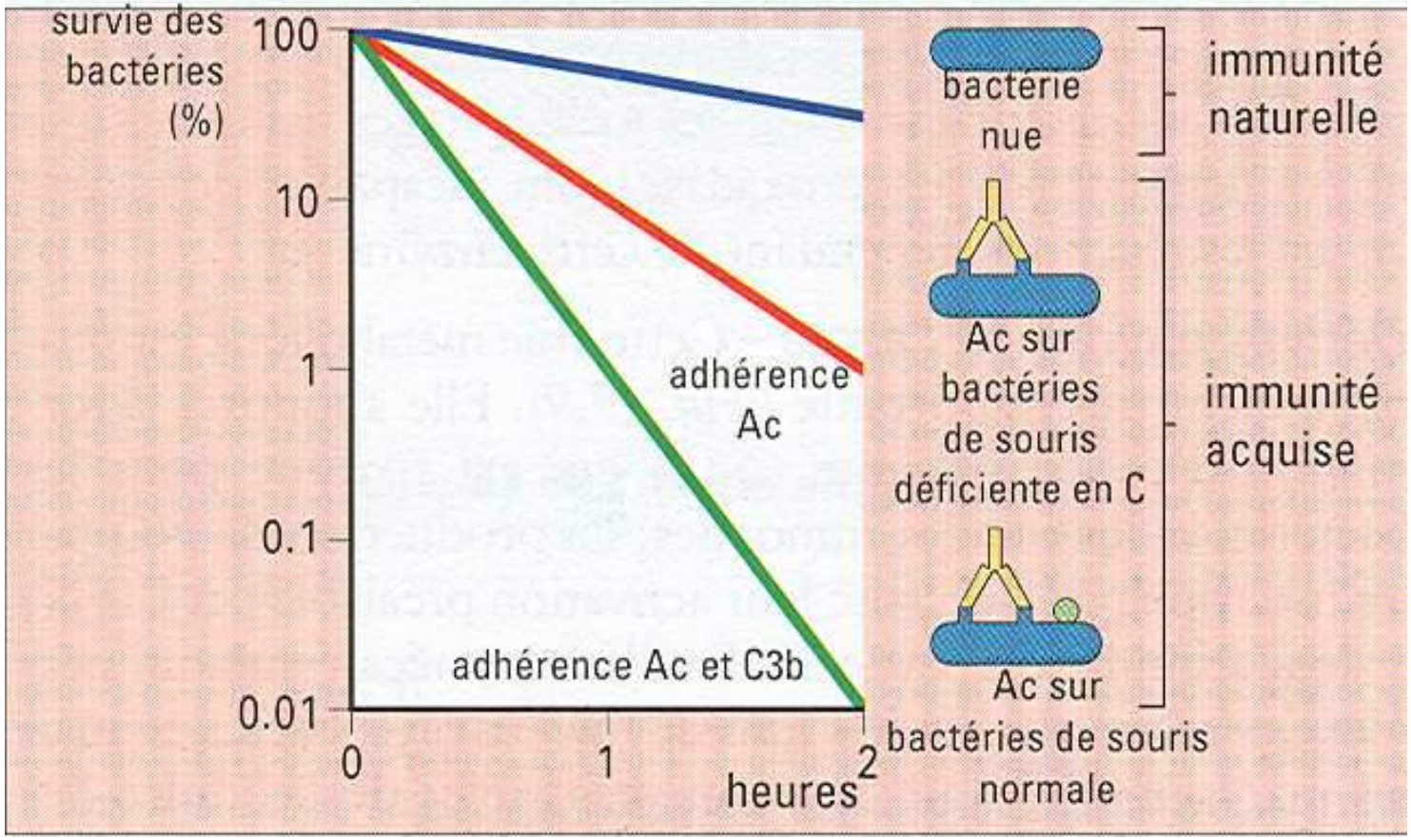


Les Ac apportent une protection supplémentaire,…

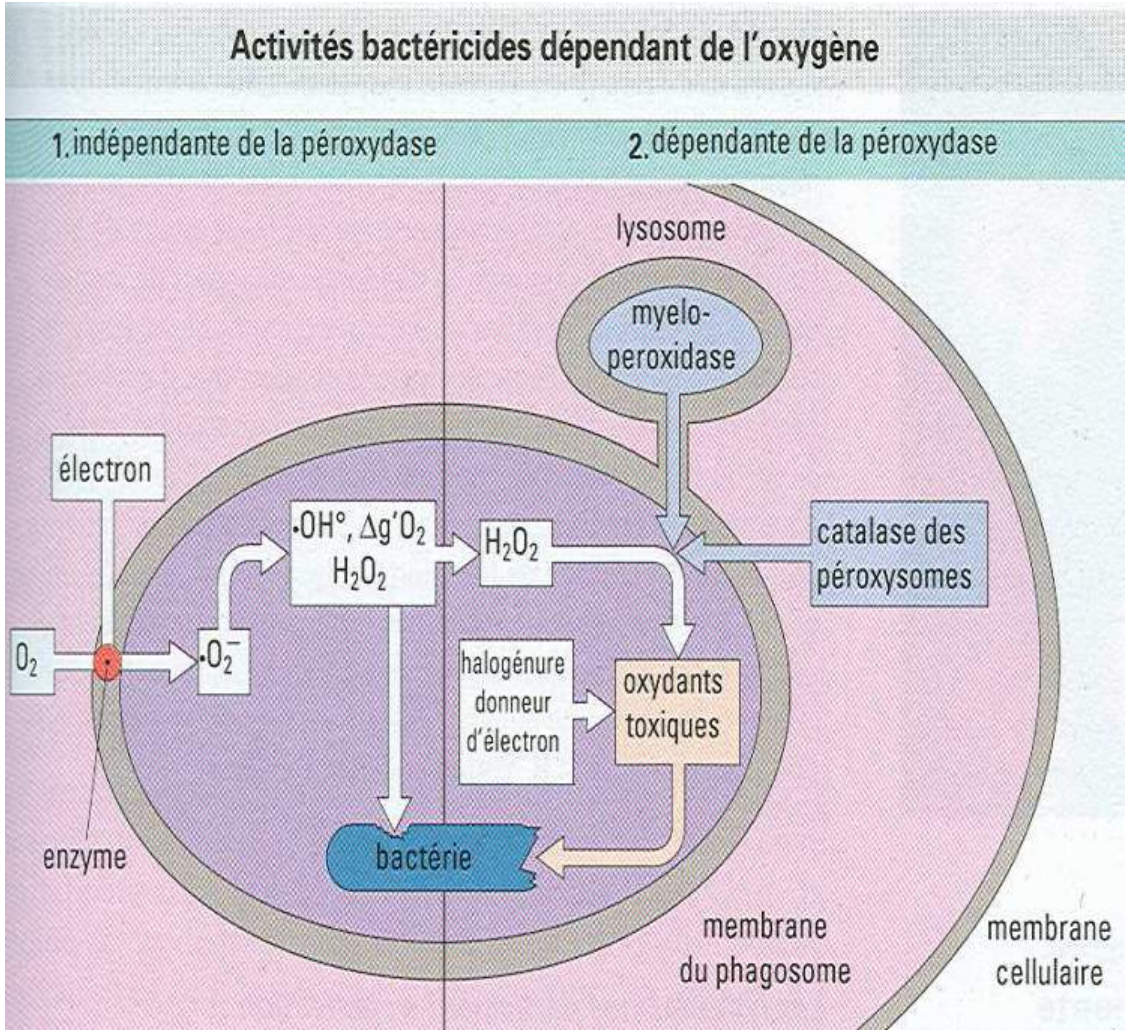
- ✓ L'effet des Ac dépend du mécanisme pathogène utilisé par les bactéries
- ✓ Les Ac jouent un rôle contre les exotoxines bactériennes
- ✓ Ils peuvent se fixer également sur les flagelles et immobiliser les bactéries
- ✓ Les IgA, au niveau des épithéliums muqueux peuvent empêcher la fixation et la colonisation des cellules épithéliales par les bactéries
- ✓ Le principal rôle protecteur des Ac vis-à-vis des bactéries qui ne produisent pas d'exotoxines demeure le ciblage de l'action du complément


Anticorps spécifique
Toxines bactériennes
Bactéries dans l'espace extracellulaire
Bactéries dans le plasma
cellules ayant des récepteurs pour la toxine
macrophage
Neutralisation
Opsonisation
Activation du complément
+
complément
Ingestion par le macrophage
Ingestion par le macrophage
Lyse et ingestion

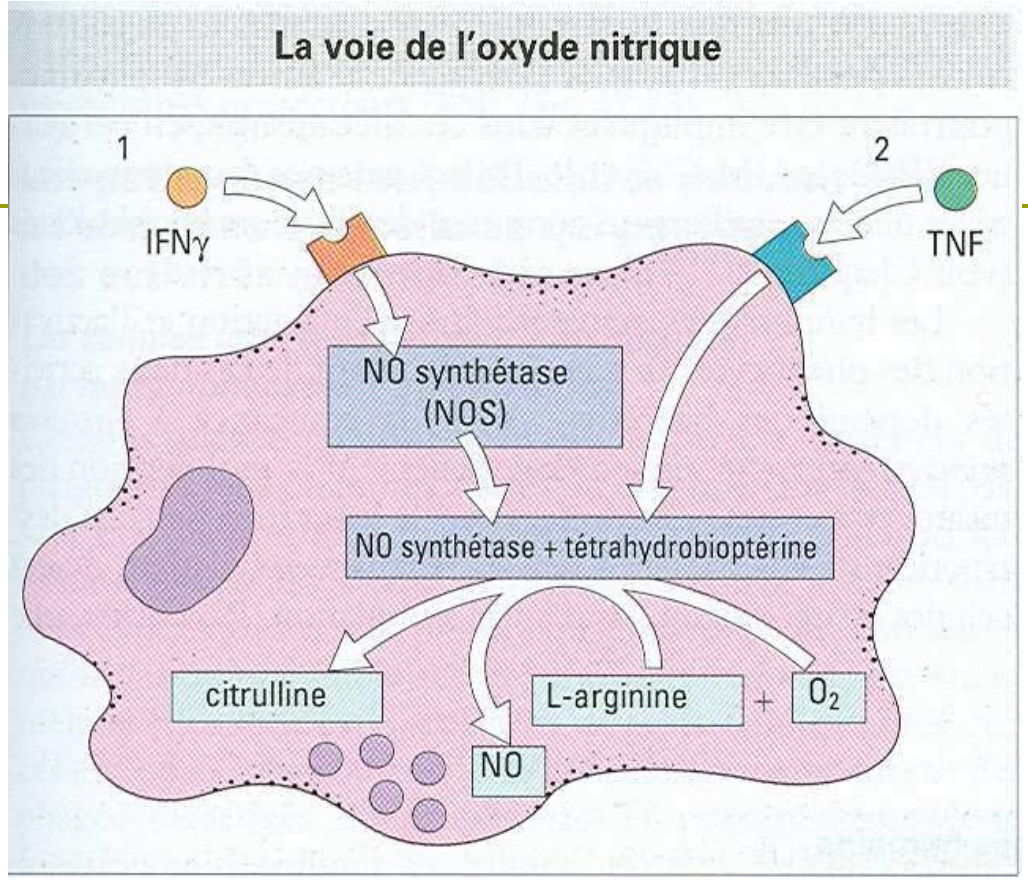
Effet des anticorps et du complément dans l'épuration sanguine des bactéries virulentes



Les Phagocytes mettent en jeu de multiples mécanismes bactéricides

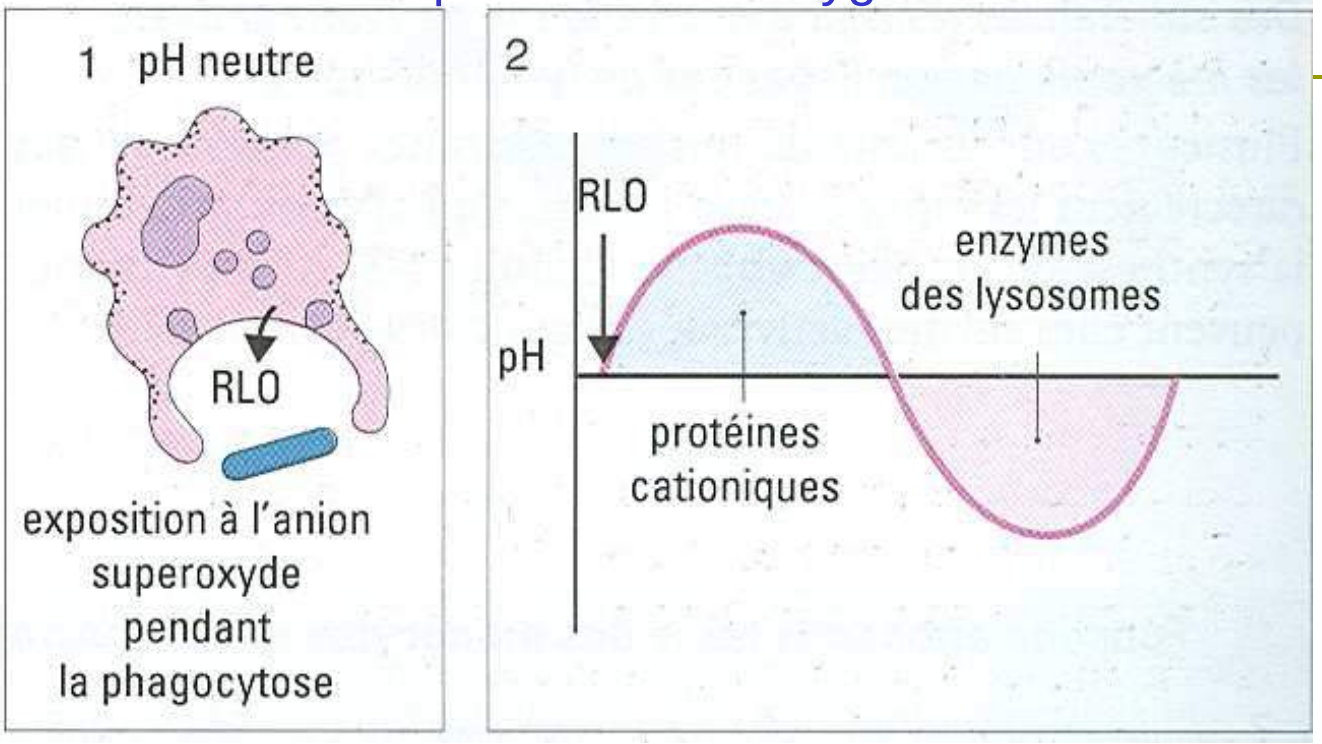


Le phagocyte passe d'un état relativement quiescent à une hyperactivité métabolique : la consommation d'oxygène est multipliée par 10 à 20. Tout l'oxygène consommé est réduit en ion superoxyde (toxique pour les bactéries). Dans le phagosome, les ions superoxydes sont convertis en eau oxygénée. La myélopéroxydase (MPO), en milieu acide, catalyse l'oxydation des ions halogénures par l'eau oxygénée. L'hypochlorite formé est un agent bactéricide puissant (c'est l'eau de Javel...) qui agit sur la membrane des bactéries.



Cette voie aussi importante aboutit à la formation d'oxyde nitrique (NO) qui est toxique pour les bactéries. La production du NO par les macrophages nécessite leur activation par IFNγ et TNF

Mécanismes de destruction des bactéries
Indépendants de l'oxygène

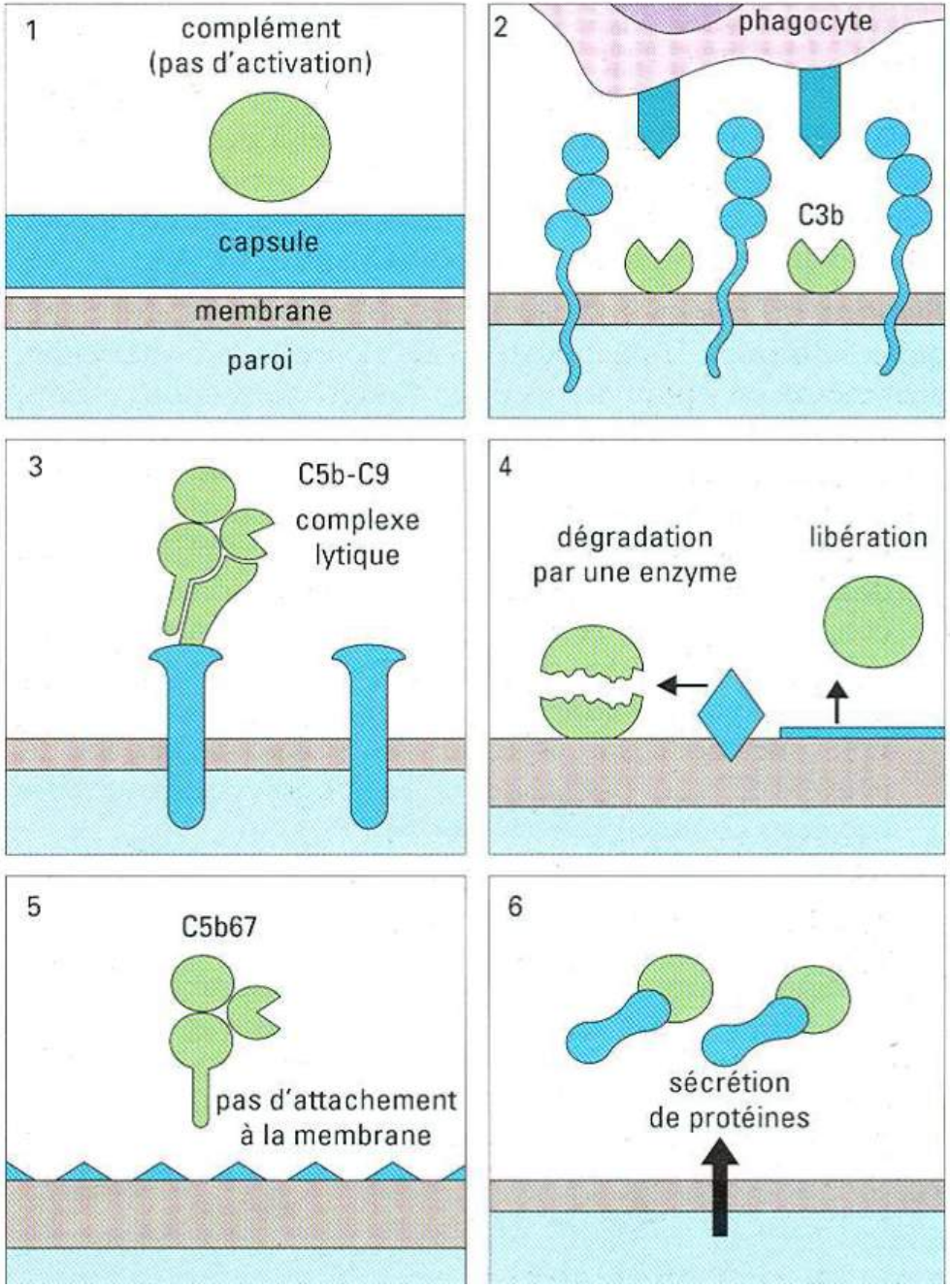


Les défensines (protéines cationiques), représentant 30 à 50% des granules des macrophages et des neutrophiles détruisent les bactéries (staphylococcus, Pseudomonas, Escherichia coli…) en formant des canaux ioniques dans le bicouches lipidiques de ces bactéries à pH 7

Échappement des bactéries à l'action du SI

- Au Complément
- Aux cellules phagocytaires

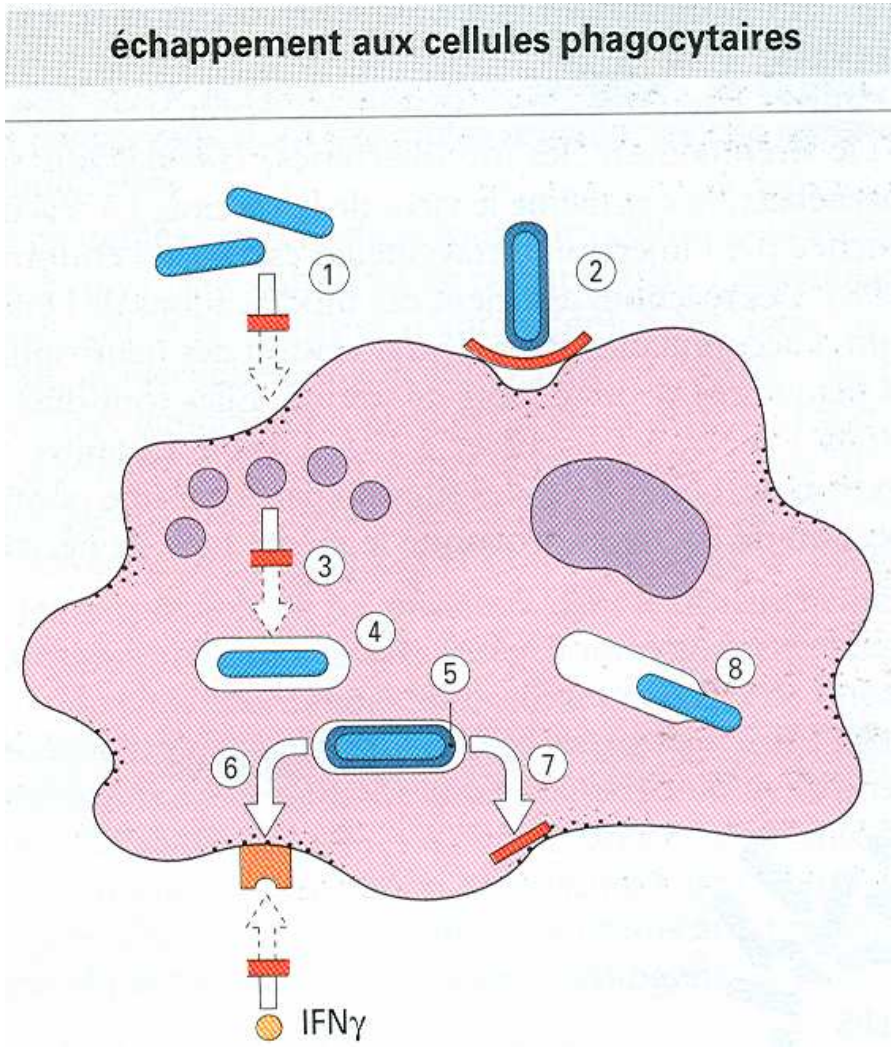
Échappement à l'action du complément



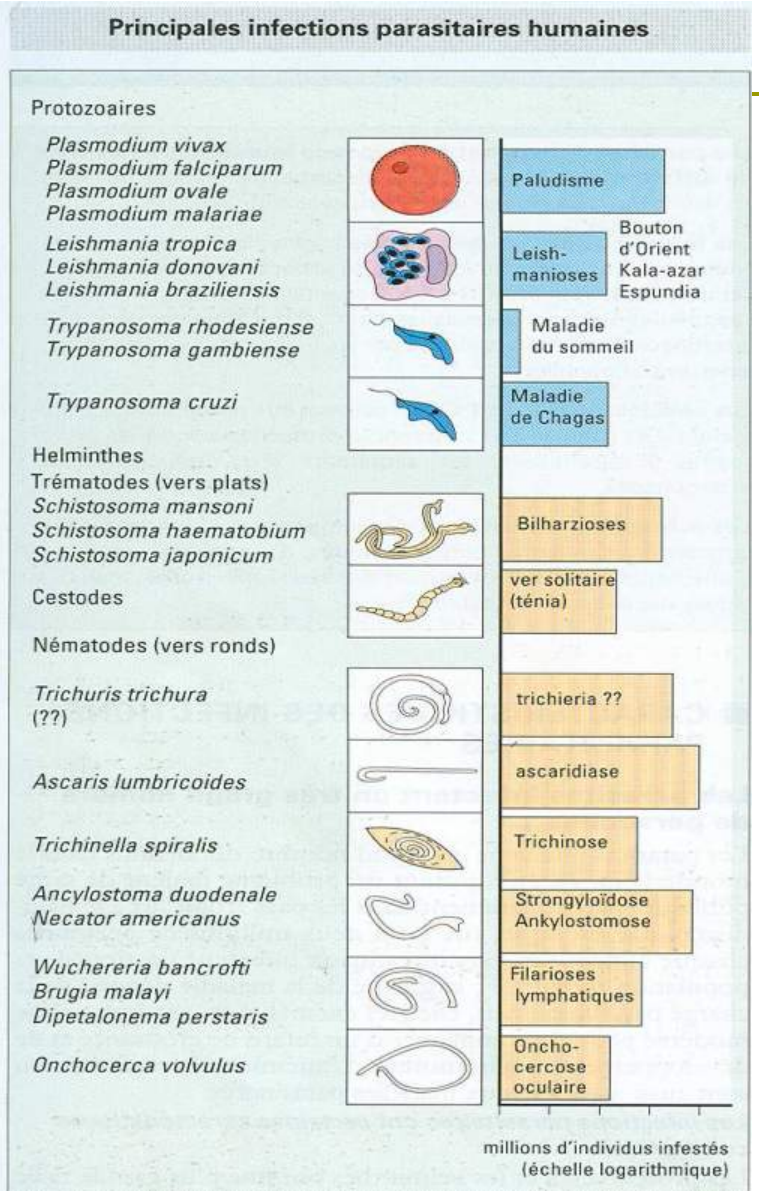
Échappement aux cellules phagocytaires

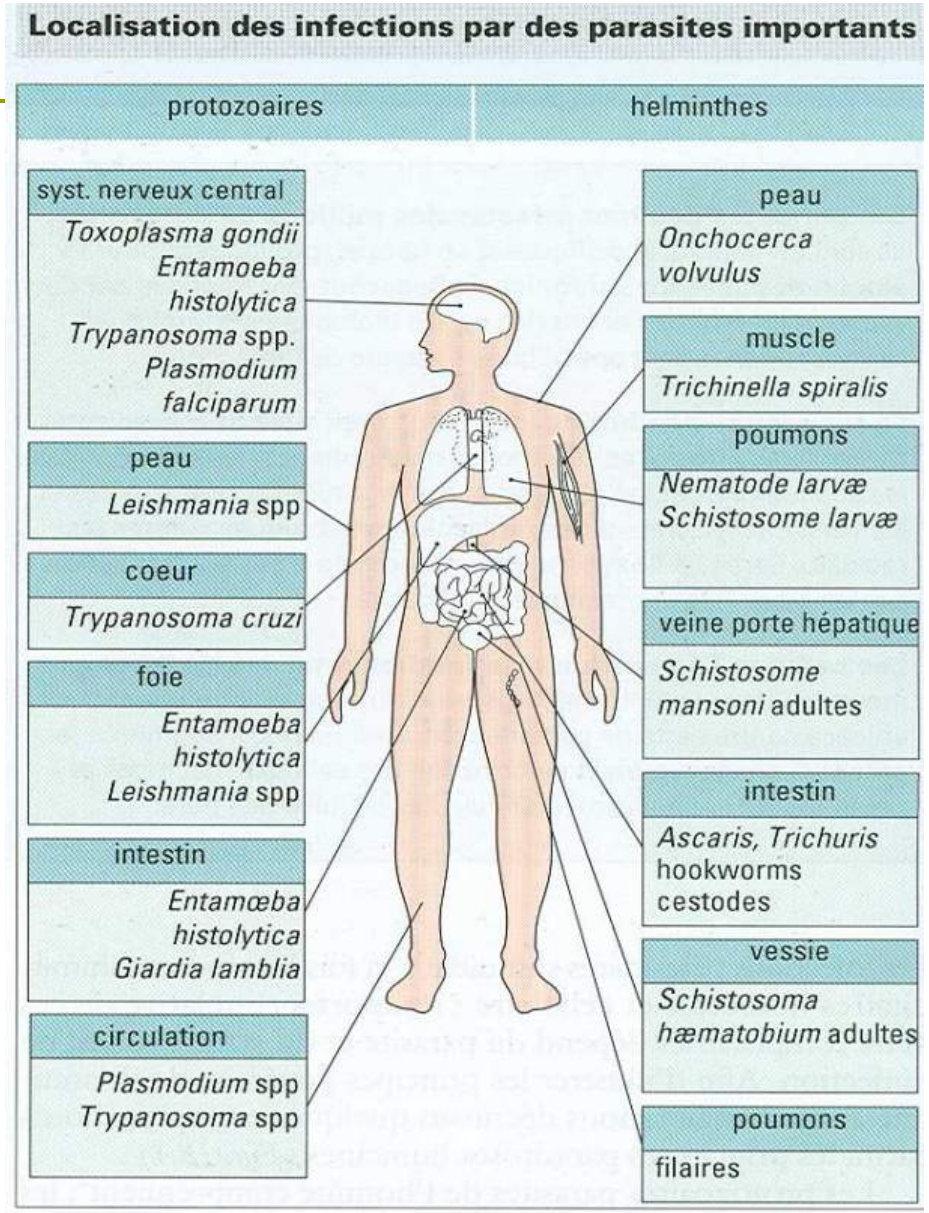
- Inhibition du chimiotactisme (toxines ou substances répulsives)
- Inhibition de fixation aux phagocytes (capsule)
- Inhibition fusion lysosome-phagosome
- Neutralisation du peroxyde d'H2 par une catalase bactérienne
- Neutralisation des radicaux libres par une membrane externe bactérienne (M. leprae: produisent glycolipides phénoliques)
- Sécrétion d'arabinomannane lipidique qui bloque l'effet de l'INF γ sur les macrophages
- Perte de capacité de présentation des Ag des cellules infectées
- Peuvent quitter le phagosome pour aller vivre dans le cytoplasme et tuer le phagocyte

Échappement aux cellules phagocytaires



L'immunité antiparasitaire





- ✓ Immunité antiparasitaire= humorale et cellulaire

Ceci dépend du:

. Parasite

. Stade évolutif de l'infection

- ✓ Dans une même infection , différentes réponse immunitaires peuvent se développer

- ✓ De nombreuses infections parasitaires sont chroniques.
- ✓ La conséquence de cette chronicité est la présence d'Ag parasitaires circulants, la persistance d'une stimulation antigénique et la formation des complexes immuns.
- ✓ Il n'est pas dans l'intérêt de tuer son hôte

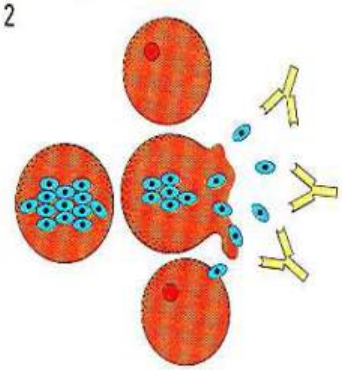
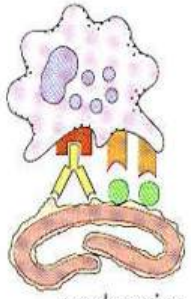
Les mécanismes effecteurs contre les parasites sont:

- Réponse à médiation cellulaire contre les parasites intracellulaires

- Réponse Ac contre les parasites qui vivent librement dans le sang ou les liquides extracellulaires

- Les Ac et le complément agissent en association avec différentes cellules effectrices

Mécanismes par lesquels des infections parasitaires peuvent être contrôlées par des anticorps spécifiques

parasite	Sporozoïte de *Plasmodium*, vers intestinaux, trypanosome	Sporozoïte, mérozoïte de *Plasmodium*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii*	*Plasmodium*, trypanosome	schistosomes. *Trichinella spiralis*, vers filaires
mécanisme	1	2 	3	4 
effet	destruction directe ou lyse par l'intermédiaire du complément	empêche la propagation en neutralisant le site de fixation, empêche l'échappement hors de la vacuole lysosomiale, empêche l'inhibition de la fusion lysosomiale	renforcement de la phagocytose	cytotoxicité dépendante des anticorps (ADCC)

Cytotoxicité | Neutralisation | Phagocytose | ADCC

La première ligne de défense est formée par les macrophages, les neutrophiles, les éosinophiles et les plaquettes

- **Les macrophages** sécrètent des molécules qui contrôle la réponse inflammatoire: Il-1, 12, TNFα et CSF

- La phagocytose par les macrophages est un moyen de défense contre les petits parasites. Ils peuvent toutefois secréter des substances toxiques pour dégrader des parasites qui n'ont pas pu ingérés

- Quand ils sont activés par les cytokines, les macrophages peuvent détruire des parasites extracellulaires de taille réduite (stade érythrocytaire des plasmodies), mais aussi des parasites plus volumineux (stade larvaire des shistosomes)

- Les macrophages peuvent être activés par les cellules T (INFγ, …) et indépendamment des LT:

- INFγ secrété par les NK stimulé par IL-12 produit par les macrophages

- TNFα secrété par les macrophages activés (contre helminthe)

- Les macrophages exercent leur cytotoxicité en présence d'Ac IgG et IgE (ADCC)

- Les RLO sont produits par les macrophages et les neutrophiles après phagocytose de trypanosome, Leishmania…

Les neutrophiles,

- peuvent tuer les petits et les grands parasites

- Ils sont comparables aux macrophages (phagocytose, flambée oxydative plus importante et NO)

- Activés par des cytokines comme IFNγ, TNFα et GM-CSF

- Destruction des parasites extracellulaires dépend de H2O2

- Les granules sont impliquées dans la destruction intracellulaire des organismes phagocytés

- Participent aux réactions d'ADCC conte S. mansoni

Les éosinophiles,

- Sont moins phagocytaires que les précédentes et sont souvent associés aux helminthes

- Assure la défense contre des stades tissulaires des parasites trop volumineux. Ils subissent une dégranulation en réponse à un signal délivré par leurs récepteurs et leur activité est augmentée par le TNFα et GM-CSF

- Ils agissent en concert avec les mastocytes. L'activation des mastocytes par les IgE servirait à rapprocher les éosinophiles près du parasite et augmenter leurs activités antiparasitaire

- Les lésions des schistosomules peuvent être produites par la protéine basique

Les plaquettes

- Ils peuvent tuer différents types de parasites : Schistosomules, trypanosomes,…

- Leur activité est augmentée par l'IFNγ et le TNFα qui les rend cytotoxiques

- Les plaquettes expriment des récepteurs de Fc des IgE par lesquels elles exercent une ADCC

Les cellules CD4+ et CD8+ sont nécessaires à la protection contre certains parasitaires,

- Les TCD4+ assurent l'immunité contre la stade sanguicole de Plasmodium

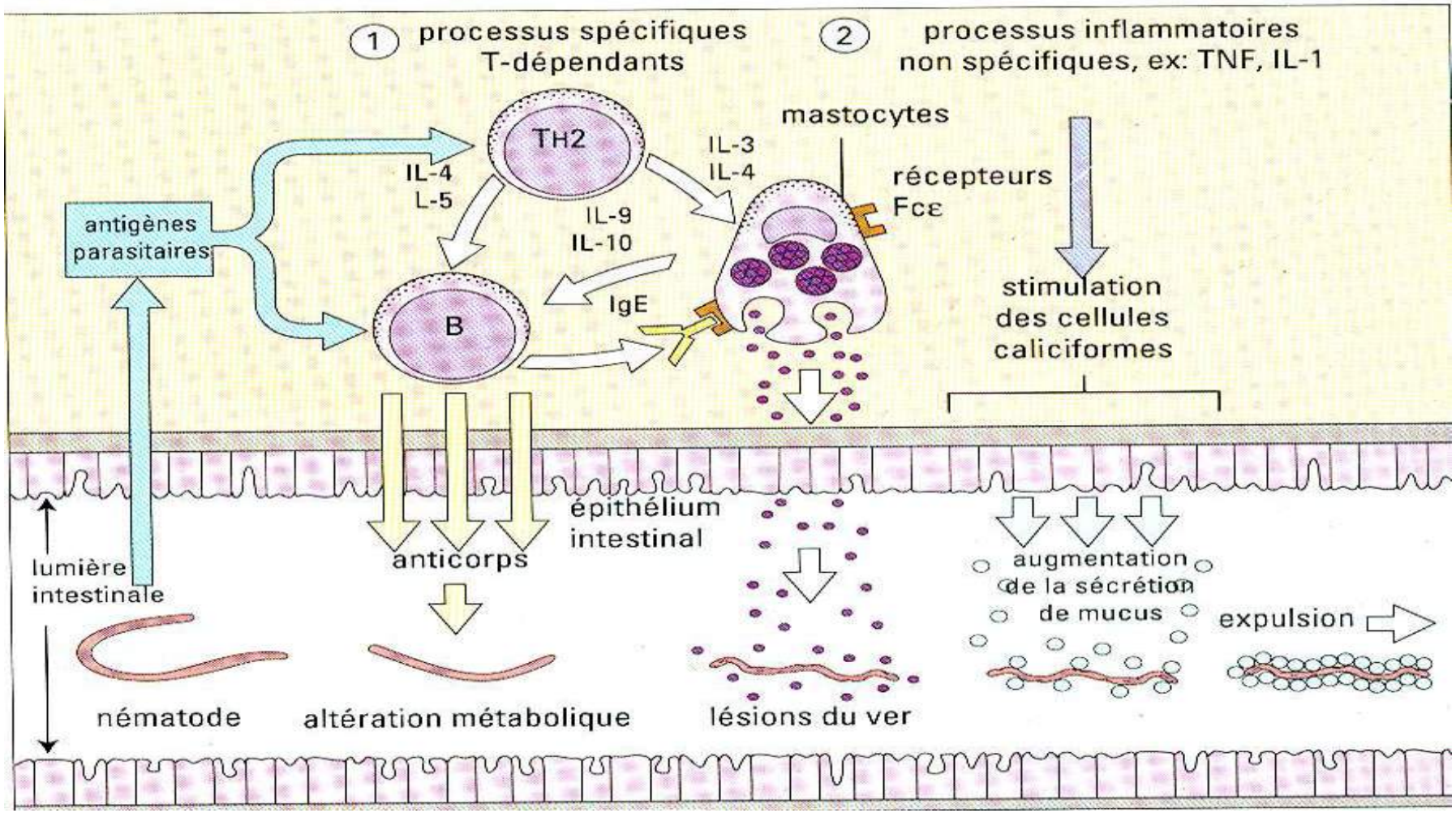
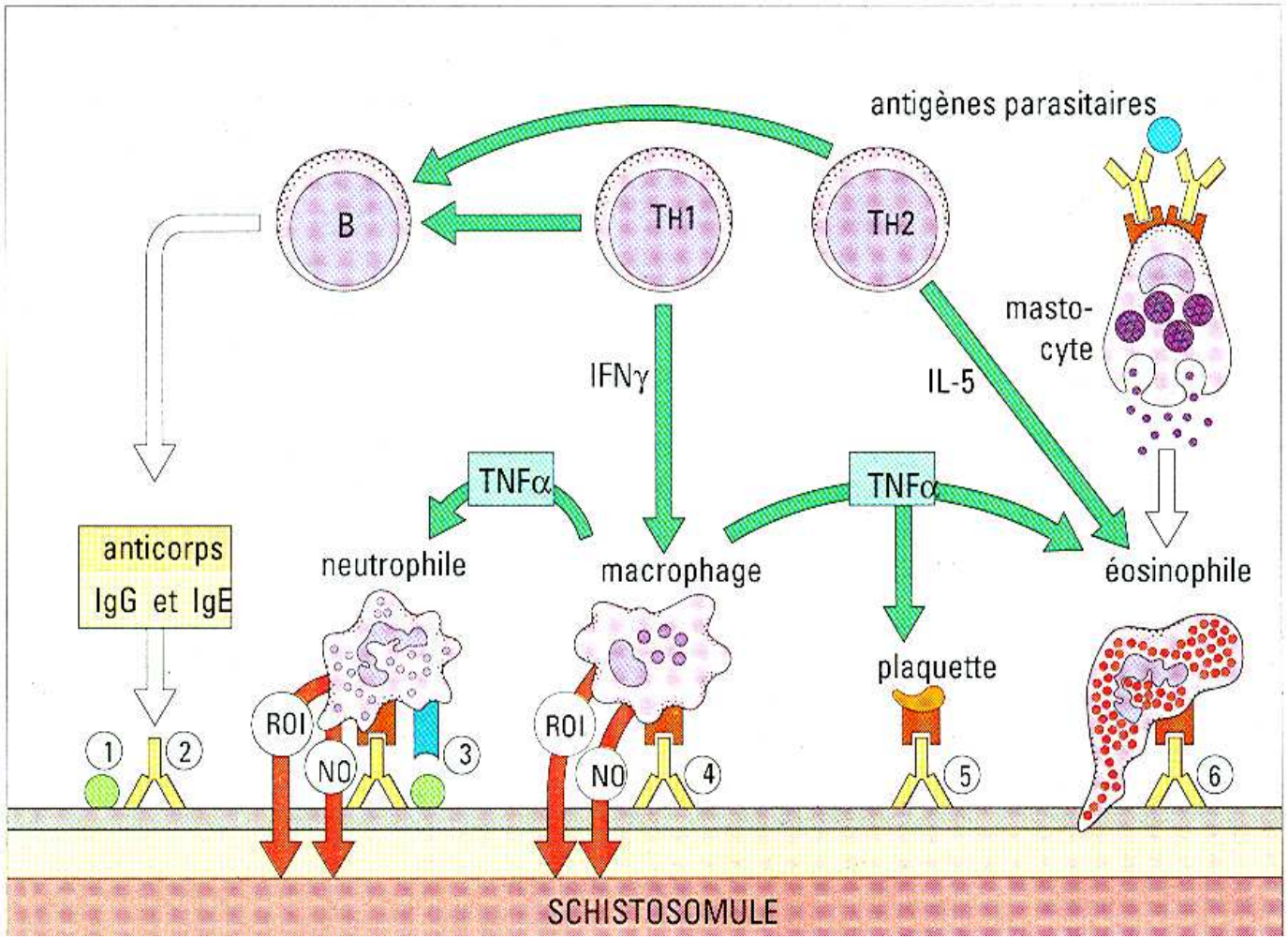
- Les TCD8+ protègent contre le stade hépatique de Plasmodium. Leur action est double:

  - secrètent IFNγ qui inhibe la multiplication des parasites dans les hépatocytes

  - détruisent les hépatocytes infectées

- Aux stades initiaux de l'infection, les sous populations TH1 et TH2 sont en équilibre. La sous-population qui prédomine décide de l'issue de l'infection et cela dépend de l'espèce du parasite

Expulsion biphasique des nématodes de l'intestin



Réponse coordonnée contre les schistosomules